

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年9月25日 (25.09.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/078409 A1

(51) 国際特許分類: C07D 265/36, A61K 31/538, A61P 1/04, 7/00, 9/10, 11/00, 17/00, 25/06, 25/20, 29/00, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/02635

(22) 国際出願日: 2003年3月6日 (06.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願2002-76456 2002年3月19日 (19.03.2002) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 岩橋摩紀 (IWAHASHI,Maki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 小林 駿 (KOBAYASHI,Kaoru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 南部 文男 (NAMBU,Fumio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

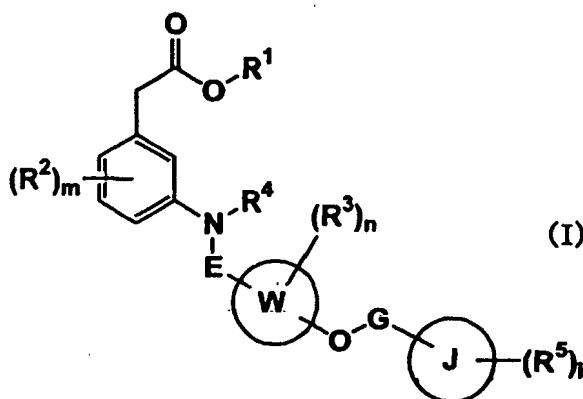
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCT gazetteの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(54) Title: CARBOXYOIC ACID COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THE COMPOUNDS AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: カルボン酸化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤



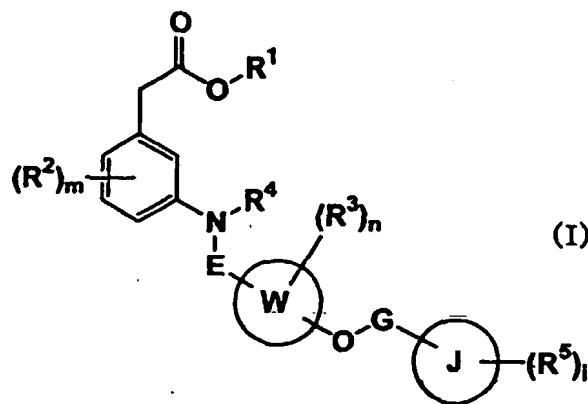
disease, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular disorder, rheumatoid arthritis, pleuritis, ulcerative colitis and so on.

(57) Abstract: Carboxylic acid compounds represented by the following general formula (I) (wherein each symbol is as defined in the description) and drugs containing these compounds: (I) Because of binding to DP receptor and antagonizing the same, the compounds represented by the general formula (I) are useful in preventing and/or treating allergic diseases (allergic nephritis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma, food allergy, etc.), systemic mast cell disease, systemic mast cell activation failure, anaphylactic shock, respiratory tract contraction, urticaria, eczema, diseases associated with itch (atopic dermatitis, urticaria, etc.), diseases (cataract, retinal detachment, inflammation, infection, sleep disorder, etc.) secondarily caused by behaviors associating itch (scratching, beating, etc.), inflammation, chronic obstructive pulmonary

[続葉有]

(57) 要約:

一般式 (I)



(式中の記号は明細書記載通り。) で示されるカルボン酸化合物およびその化合物を含有する薬剤。

一般式 (I) で示される化合物は、DP受容体に結合し拮抗するため、アレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー等）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、痒みを伴う疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害等）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチ、胸膜炎、潰瘍性大腸炎等の疾患の予防および／または治療に有用である。

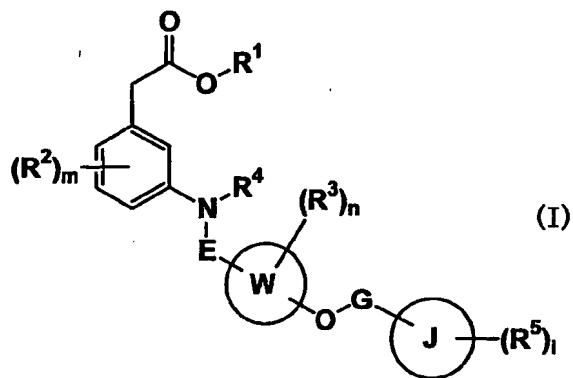
明細書

カルボン酸化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤

5 技術分野

本発明はカルボン酸化合物に関する。さらに詳しく言えば、本発明は

(1) 一般式 (I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるカルボン酸

10 化合物、およびそれらの非毒性塩、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

背景技術

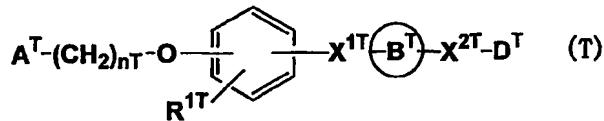
15 プロスタグランジンD₂ (PGD₂と略記する。) は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、アレルギー疾患、例えばアレルギー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎などに関与する化学伝達物質のひとつと考えられている。PGD₂は主として肥満細胞から産生・遊離され、遊離されたPGD₂は気管支収縮、血管透過性亢進、血管拡張または収縮、粘液分泌促進、血小板凝集阻害作用を示すことが知られている。PGD₂はイン

ピボ (in vivo) においても気道収縮や鼻閉症状を誘起することが報告されており、全身性マストサイトーシス (肥満細胞症) 患者、鼻アレルギー患者、気管支喘息患者、アトピー性皮膚炎患者、蕁麻疹患者などの病態局所で PG D₂濃度の増加が認められている (N Engl J Med 1980; 303: 1400-4、Am Rev 5 Respir Dis 1983; 128: 597-602、J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 33-42、Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113: 179-83、J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 869-77、J Immunol 1991; 146: 671-6、J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 905-12、N Engl J Med 1986; 315: 800-4、Am Rev Respir Dis 1990; 142: 126-32、J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 540-8、J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 458-61)。また、PGD₂は神経活動、特に睡眠、ホルモン分泌、疼痛に関与しているとされている。さらに、血小板凝集、グリコーゲン代謝、眼圧調整などにも関与しているとの報告もある。

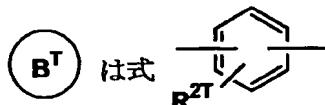
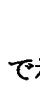
PGD₂は、その受容体のひとつであるDP受容体に結合することにより、その作用を発揮する。DP受容体拮抗薬は、その受容体に結合し、拮抗するため、アレルギー性疾患 (例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど)、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患 (例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など)、痒みに伴う行動 (引っかき行動、殴打など) により二次的に発生する疾患 (例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など)、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および/または治療に有用であると考えられている。また、睡眠、血小板凝集にも関わってお

り、これらの疾患にも有用であると考えられる。

例えば、WO86/05779号明細書には、一般式 (T)



(式中、 A^T は水素原子、フェニル基またはフェノキシ基を表わし、 nT は3
5 から10の整数を表わし、 R^{1T} は、水素原子または低級アルコキシ基を表わ
し、 X^{1T} は $-CH_2-Y^{1T}-$ （基中、 Y^{1T} は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$
を表わす。）、 $-CO-Y^{2T}-$ （基中、 Y^{2T} は $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$
を表わす。）等を表わし、

 B^T は式  で示される基等を表わし、 R^{2T} は水素原子、ハロ

10 ゲン原子、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、低級アルキル
基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または $-NR^{4T}R^{5T}$
で示される基等を表わし、

X^{2T} は式 $-Y^{3T}-Y^{4T}-$ （基中、 Y^{3T} は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$
を表わし、 Y^{4T} は途中硫黄原子で中断されていてもよいC1～6アルキ

15 レン基を表わす。）等を表わし、

D^T はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基等を表わす。）で示される
化合物が、SRS-A (Slow reacting substance of anaphylaxis) 拮抗薬として
有用であることが記載されている。

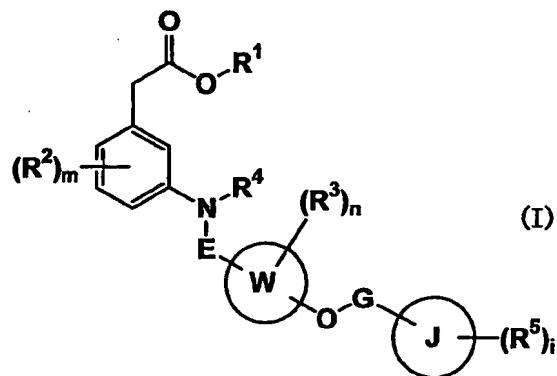
20 プロスタグラジン受容体には、サブタイプを含め多くの受容体が存在し
ており、それぞれ異なった薬理作用を有している。そこで、DP受容体に対
して特異的に結合し、他のプロスタグラジン受容体に対し結合が弱い新規
な化合物を見出しができれば、他の作用を発現しないため、副作用の少
ない薬剤となる可能性があり、このような薬剤を見出すことが求められている。

発明の開示

本発明者らは、D P受容体に特異的に結合し、拮抗する化合物を見出すべく、銳意研究した結果、一般式 (I) で示されるカルボン酸化合物がこの課題を達成することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式 (I)



(式中、R¹は、(1)水素原子、(2)C 1～4 アルキル基、(3)C 2～4 アルケニ

ル、または(4)ベンジル基を表わし、

Eは、-C(=O)-、-SO₂-、または-CH₂-を表わし、

R²は、(1)ハロゲン原子、(2)C 1～6 アルキル基、(3)C 1～6 アルコキシ基、

(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル

基、(9)ニトロ基、(10)-NR⁶R⁷基、または(11)-OR⁸で置換されたC 1～

4 アルキル基を表わし、

R³は、(1)ハロゲン原子、(2)C 1～6 アルキル基、(3)C 1～6 アルコキシ基、

(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル

基、(9)ニトロ基、(10)-NR⁶R⁷基、または(11)-OR⁸で置換されたC 1～

4 アルキル基を表わし、

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を

表わし、

R^8 は、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはピリジル基を表わし、

R^4 は、(1)水素原子、(2)C 1～6アルキル基、または(3)ベンジル基を表わし、

R^5 は、(1)C 1～6アルキル基、(2)C 1～10アルコキシ基、(3)C 1～6ア

5 ルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(4)ハロゲン原子、(5)水酸基、

(6)トリハロメチル基、(7)ニトロ基、(8)−NR⁹R¹⁰基、(9)フェニル基、(10)

フェノキシ基、(11)オキソ基、(12)C 2～6アシル基、(13)シアノ基、または

(14)−SO₂R¹¹基を表わし、

R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を

10 表わし、

R^{11} は、C 1～6アルキル基を表わし、

(W) は、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環、または5～12員の單

環もしくは二環の複素環を表わし、

Gは、(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ

15 原子を含むC 1～6アルキレン基、(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子か

ら選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 2～6アルケニレン基、または(3)

窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含

むC 2～6アルキニレン基を表わし、

(J) は、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環、または5～12員の單

20 環もしくは二環の複素環を表わし、

mは、0または1～4の整数を表わし、

nは、0または1～4の整数を表わし、

iは、0または1～11の整数を表わす。

ただし、mが2以上を表わすとき、 R^2 は同じでも異なってもよく、nが2以

25 上を表わすとき、 R^3 は同じでも異なってもよく、iが2以上を表わすとき、

R^5 は同じでも異なってもよい。)で示されるカルボン酸化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、

- (2) それらの製造方法、および
- (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

5

発明の詳細な説明

本明細書中、C 1～4アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルのC 1～4の直鎖状または分枝状アルキル基が挙げられる

10 本明細書中、C 1～6アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル基のC 1～6の直鎖状または分枝状アルキル基が挙げられる。

15 本明細書中、C 1～6アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ基のC 1～6の直鎖状または分枝状アルコキシ基が挙げられる。

20 本明細書中、C 1～10アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基のC 1～10の直鎖状または分枝状アルコキシ基が挙げられる。

25 本明細書中、C 2～6アシル基としては、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2-メチルブタノイル、

3-メチルブタノイル、ヘキサノイル、2-メチルペンタノイル、3-メチルペンタノイル、4-メチルペンタノイル、2-エチルブタノイル、2, 3-ジメチルブタノイル基のC 1～6の直鎖状または分枝状アシル基が挙げられる。

5 本明細書中、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。

本明細書中、トリハロメチル基としては、3個のハロゲン原子で置換されたメチル基が挙げられる。

10 本明細書中、C 1～4アルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン基等のC 1～4の直鎖状または分枝状アルキレン基が挙げられる。

本明細書中、C 2～4アルケニレン基としては、ビニレン、プロペニレン、1-または2-ブテニレン、ブタジェニレン基等のC 2～4の直鎖状または分枝状アルケニレン基が挙げられる。

15 本明細書中、C 2～4アルキニレン基としては、エチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン基等のC 2～4の直鎖状または分枝状アルキニレン基が挙げられる。

本明細書中、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 1～6アルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン、ヘキシレン基等のC 1～6の直鎖状または分枝状アルキレン基、またはメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン、ヘキシレン基中の1もしくは2個の炭素原子が窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1もしくは2個のヘテロ原子に置き換わっているC 1～6アルキレン基、例えば、- (CH₂)₂-NH-、- (CH₂)₂-N (CH₃) -、- (CH₂)₂-O-、- (CH₂)₂-S-、- (CH₂)₃

$-\text{NH}-$ 、 $-\text{(CH}_2\text{)}_3-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$

$-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{(CH}_2\text{)}_3$

$-\text{O}-$ 、 $-\text{(CH}_2\text{)}_3-\text{S}-$ 基等の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1～2個のヘテロ原子を含むC1～6の直鎖状または分枝状アル

5 キレン基が挙げられる。ただし、隣接する-O-基と結合するのはアルキレン基中の炭素原子である。

本明細書中、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC2～6アルケニレン基としては、ピニレン、プロペニレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセ

10 ニレン基等のC2～6の直鎖状または分枝状アルケニレン基、またはビニレン、プロペニレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン基中の1もしくは2個の炭素原子が窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1もしくは2個のヘテロ原子に置き換わっているC2～6アルケニレン基、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}$

15 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-$ 基の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1～2個のヘテロ原子を含むC2～6の直鎖状または分枝状アルケニレン基が挙げられる。ただし、隣接する-O-基と結合するの

20 はアルキレン基中の炭素原子である。

本明細書中、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC2～6アルキニレン基としては、エチニレン、1-ま

たは2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン基等のC2～6の直鎖状または分枝状アルキニレン基、またはエチニ

25 レン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン基ヘキセニレン基中の1もしくは2個の炭素原子が窒素

原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1もしくは2個のヘテロ原子に置き換わっているC 2～6アルキニレン基、例えば、 $-C\equiv C-NH-$ 、 $-C\equiv C-N(CH_3)-$ 、 $-C\equiv C-O-$ 、 $-C\equiv C-S-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-N(CH_3)-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-O-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-S-$ 基の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1～2個のヘテロ原子を含むC 2～6の直鎖状または分枝状アルキニレン基が挙げられる。ただし、隣接する-O-基と結合するのはアルキレン基中の炭素原子である。

本明細書中、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環としては、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環アリール、その一部または全部が飽和されている炭素環、例えば、シクロ pentan、シクロ hekisan、シクロ heptan、シクロ penten、シクロ hekisen、シクロ hepten、シクロ pentadien、シクロ hekadien、シクロ heptadien、ベンゼン、ペンタレン、パーキドロ pentaren、アズレン、パーキドロ azren、インデン、パーキドロ inden、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーキドロナフタレンが挙げられる。

本明細書中、5～12員の単環もしくは二環の複素環としては、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5～12員の単環もしくは二環の複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環が挙げられる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジン、チアジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、

イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ピロリン、
5 ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイ

ソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、
5 パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、
10 ジヒドロベンゾチアジン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベ
ンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキ
15 サゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピンが挙げられる。

本明細書中、C5～6の飽和炭素環としては、シクロペンタンおよびシク
ロヘキサン環が挙げられる。

本明細書中、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1
個の硫黄原子を含む5～6員の飽和複素環としては、例えば、ピロリジン、
20 イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリ
ミジン、パーヒドロピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、
テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロオキサゾ
ール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリ
ジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチア
25 ゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロチア
ジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキ

サン環等が挙げられる。

本明細書中、C 5～6 の炭素環としては、シクロ pentan、シクロ hekisatan、シクロ penten、シクロ hekisen、シクロ pentajen、シクロ hekisen、ベンゼン環等が挙げられる。

5 本明細書中、1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または1 個の硫黄原子を含む5～6 頂の複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジン、チアジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーキドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーキドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン環等が挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

25 例えば、アルキル基、アルコキシ基、およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性

体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S 体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、1 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセ

5 ミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側 (すなわち α -配置) に結合していることを表わし、 は紙面の手前側 (すなわち β -配置) に結合していることを表わし、 は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

10 本発明化合物は、公知の方法で薬学的に許容される塩に変換される。薬学的に許容される塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム、リチウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン
15 (トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロヘンチルアミン、ベンジルアミン、フェニルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩、酸付加物塩 (無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等) 等) が挙げられる。

本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ (土類) 金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

一般式（I）中、R¹として好ましくは水素原子、C 1～4 アルキル基またはベンジルであり、より好ましくは水素原子またはC 1～4 アルキル基である。

一般式（I）中、R²として好ましくはハロゲン原子、C 1～6 アルキル基、C 1～6 アルコキシ基、水酸基、トリハロメチル基、シアノ基、フェニル基、ピリジル基、ニトロ基、NR⁶R⁷基であり、より好ましくはハロゲン原子、C 1～6 アルキル基、C 1～6 アルコキシ基または水酸基である。

一般式（I）中、R³として好ましくはハロゲン原子、C 1～6 アルキル基、C 1～6 アルコキシ基、水酸基、トリハロメチル基またはシアノ基であり、より好ましくはハロゲン原子、C 1～6 アルキル基、C 1～6 アルコキシ基または水酸基である。

一般式（I）中、R⁸として好ましくはC 1～4 アルキル基またはフェニル基である。

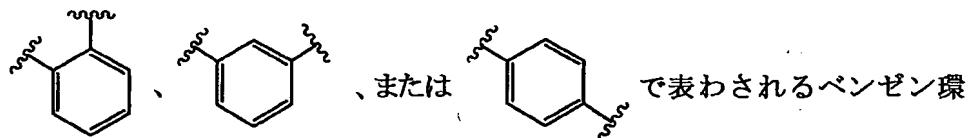
一般式（I）中、R⁴として好ましくは水素原子、C 1～4 アルキル基またはベンジルであり、より好ましくは水素原子またはC 1～4 アルキル基である。

一般式（I）中、R⁵として好ましくはC 1～6 アルキル基、C 1～10 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、トリハロメチル基、フェニル基、またはシアノ基であり、より好ましくはC 1～6 アルキル基、C 1～10 アルコキシ基、またはハロゲン原子である。

一般式（I）中、

25 **W** として好ましい環は、C 5～6 の単環炭素環、または1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および/または1 個の硫黄原子を含む5～6 員の

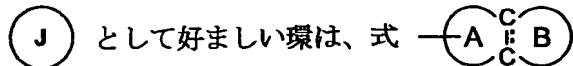
単環複素環である。具体的に好ましい環としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン環であり、ベンゼン、またはピリジン環がより好ましい。特に好ましくはC 5~6の単環炭素環であり、具体的には



である。

一般式 (I) 中、G として好ましくは、(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 0~2 個のヘテロ原子を含む C 1~6 アルキレン基、(2)C 2~6 アルケニレン基、または(3)C 2~6 アルキニレン基であり、より好ましくは(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 0~2 個のヘテロ原子を含む C 1~6 アルキレン基、(2)C 2~4 アルケニレン基、または(3)C 2~4 アルキニレン基であり、特に好ましくは(1)C 1~4 アルキレン基、(2)C 2~4 アルケニレン基、または(3)C 2~4 アルキニレン基である。

一般式 (I) 中、



(式中、

20 $\text{---} \text{A} \text{---} \text{B}$ は、C 5~6 の飽和炭素環、または 1~2 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含む 5~6 員の飽和複素環を表わし、

 は、C 5～6 の炭素環、または1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素

原子および／または1 個の硫黄原子を含む5～6 頂の複素環を表わす。) で表わされる環である。

 として好ましい環は、1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子およ

5 び／または1 個の硫黄原子を含む5～6 頂の飽和複素環であり、より好ましくは1～2 個の窒素原子および／または1～2 個の酸素原子を含む5～6 頂の飽和複素環である。例えば、モルホリン、ジオキサン、オキサチアン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、イミダゾリジン環が好ましく、特にモルホリン、テトラヒドロフラン、
10 ピロリジン環が好ましい。

 として好ましい環は、C 5～6 の炭素環または1～2 個の窒素原子お

よび／または1～2 個の酸素原子を含む5～6 頂の複素環であり、より好ましくはC 5～6 の炭素環または1～2 個の窒素原子を含む5～6 頂の複素環である。例えば、シクロヘキサン、シクロヘキサジエン、
15 ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジン、ピペリジン、ピペラジン環が好ましく、より好ましくはシクロヘキサン、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン環であり、特にベンゼン環が好ましい。

 として好ましくは、ジヒドロベンゾオキサジン、ベンゾジオキサン、

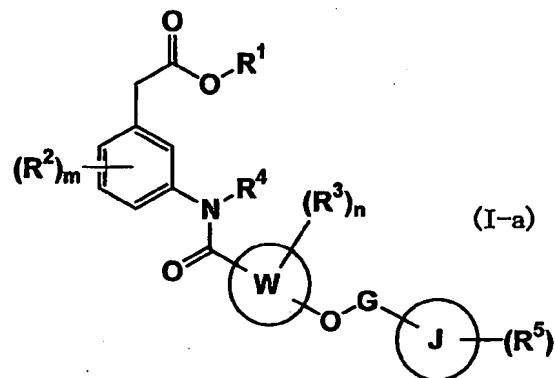
20 ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾフランまたはインドリン環であり、より好ましくはジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾフラン、またはインドリン環であり、特にジヒドロベンゾオキサジンが好ましい。

m として好ましくは0、1 または2 である。

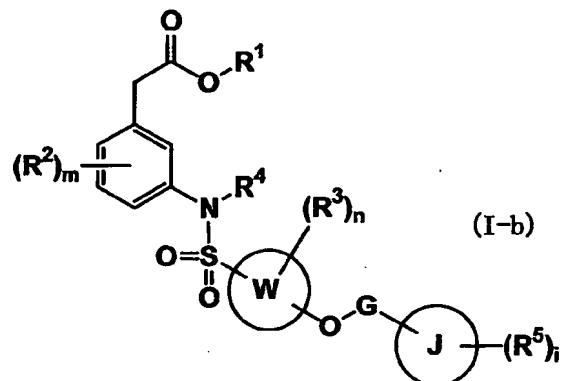
n として好ましくは0、1 または2 である。

i として好ましくは0または1～5の整数である。

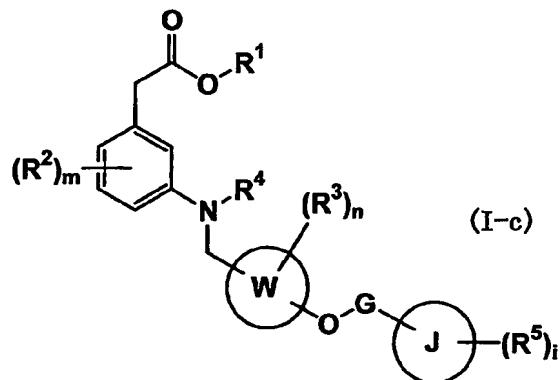
一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-a)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式(I-b)



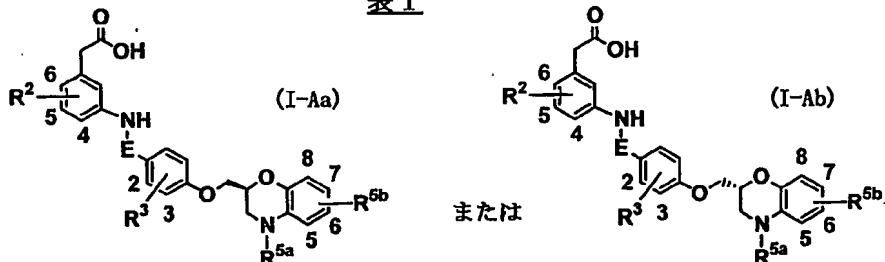
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式(I-c)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、表1～表35に示す化合物、実施例中5に示す化合物、およびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

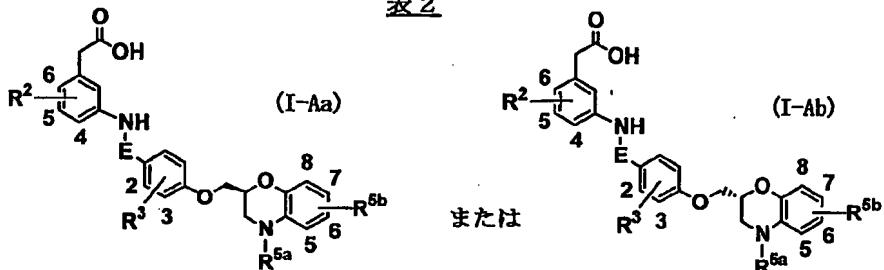
表1



または

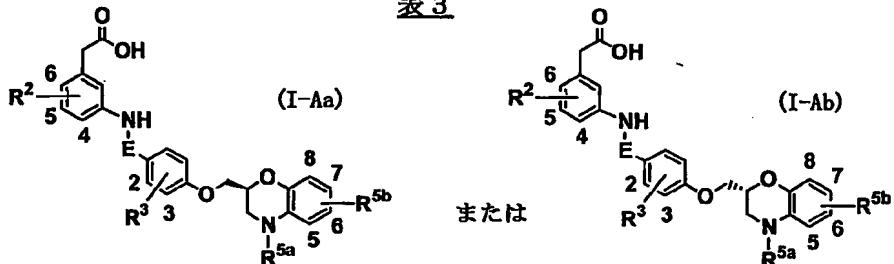
| No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | H | 49 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | H | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | H | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | H | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 25 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | H | 61 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | H | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | H | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | H | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | H | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | H | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | H | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | H | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | H | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | H | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | H | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | H | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-CH ₃ |

表2



| No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-------------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 49 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 25 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | 8-F | 61 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-F | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-F | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | 8-F | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-F | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-F | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | 8-F | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-F | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-F | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | 8-F | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-F | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 8-F | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-CH ₃ |

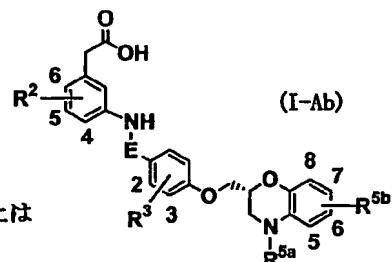
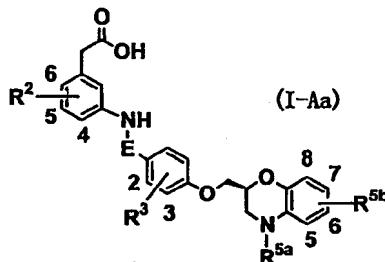
表3



または

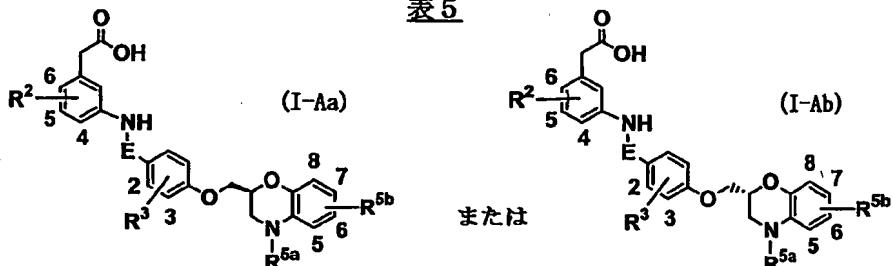
| No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 49 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 25 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-F | 61 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-F | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-F | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-F | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-F | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-F | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-F | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-F | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-F | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-F | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-F | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-F | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 7-OCH ₃ |

表 4



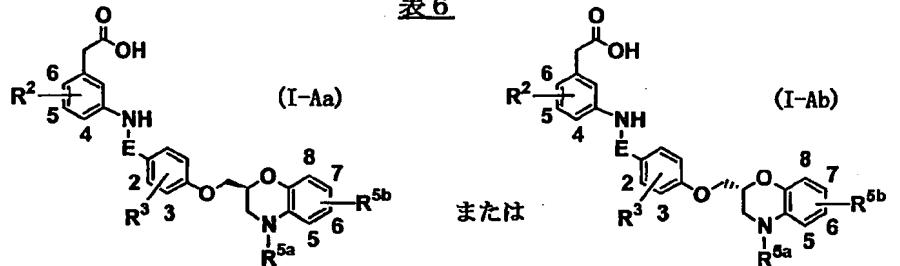
| No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 49 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F |
| 25 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 61 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-F |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-F |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-F |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-F |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-F |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-F |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-F |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-F |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-F |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-F |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-F |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-CH ₃ | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-F |

表5



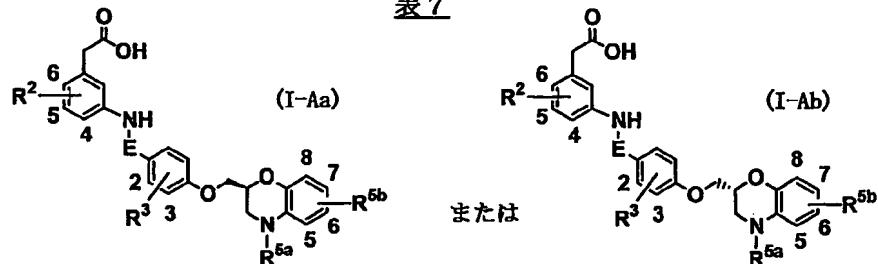
| No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 49 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 25 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 61 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-F |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-F |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-F |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-F |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-F |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-F |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-F |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-F |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-F |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-F |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-F |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-F |

表6



| No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 49 | H | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 25 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 61 | H | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-CH ₃ | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | CH ₃ | 5-OCH ₃ |

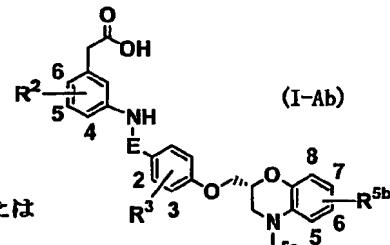
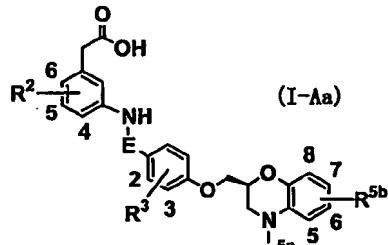
表7



または

| No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| 1 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 37 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 2 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 38 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 3 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | H | 39 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 4 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | H | 40 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 5 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 41 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 6 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 42 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 7 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | H | 43 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 8 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 44 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 9 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 45 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 10 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | H | 46 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 11 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 47 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 12 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | H | 48 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ | 49 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ | 50 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ | 51 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-F |
| 16 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 52 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 53 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 54 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 19 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 55 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 20 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 56 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 21 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 57 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 22 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 58 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 23 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 59 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 24 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 60 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 25 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 61 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 26 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 62 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 27 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 63 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 28 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 64 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 29 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 65 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 30 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 66 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 31 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 67 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 32 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 68 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 33 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 69 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 34 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 70 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 35 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 71 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 36 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 8-F | 72 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |

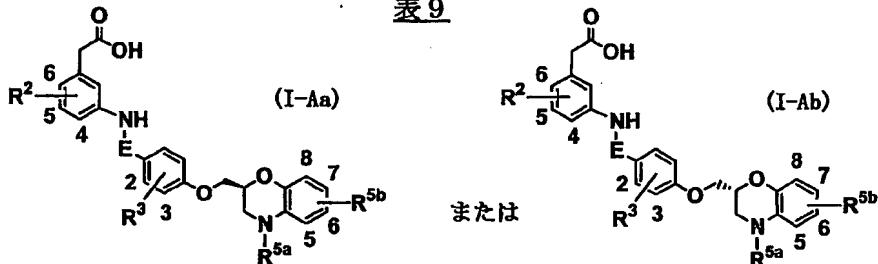
表 8



未付

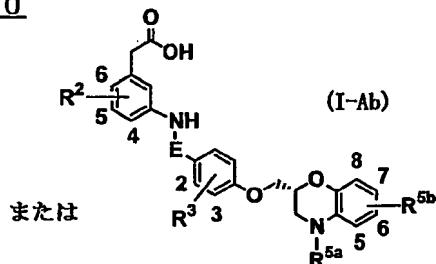
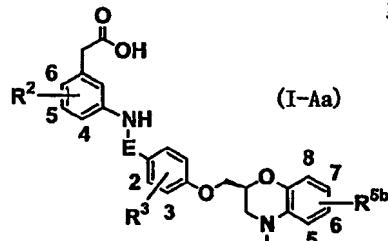
| No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| 1 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 37 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 2 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 38 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 3 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 39 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 4 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 40 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 5 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 41 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 6 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 42 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 7 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 43 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 8 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 44 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 9 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 45 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 10 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 46 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 11 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 47 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 12 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 48 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F | 49 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F | 50 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-F | 51 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 16 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-F | 52 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F | 53 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F | 54 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 19 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-F | 55 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 20 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F | 56 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 21 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F | 57 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 22 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-F | 58 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 23 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F | 59 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 24 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-F | 60 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 25 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 61 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 26 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 62 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 27 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 63 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 28 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 64 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 29 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 65 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 30 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 66 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 31 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 67 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 32 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 68 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 33 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 69 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 34 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 70 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 35 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 71 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 36 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 72 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |

表9



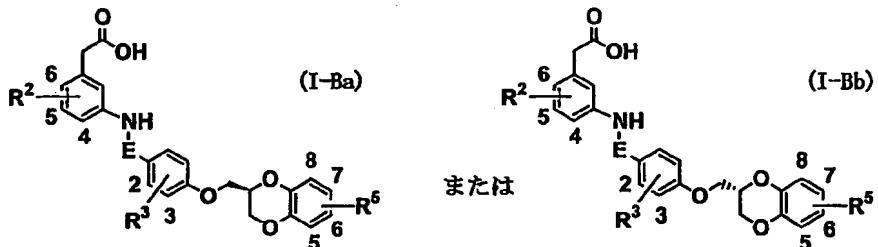
| No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| 1 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | H | 37 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 2 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | H | 38 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 3 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | H | 39 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 4 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | H | 40 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 5 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | H | 41 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 6 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | H | 42 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | H | 43 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | H | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | H | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 10 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | H | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 11 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | H | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 12 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | H | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-CH ₃ |
| 13 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ | 49 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-F |
| 14 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ | 50 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-F |
| 15 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ | 51 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-F |
| 16 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ | 52 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-F |
| 17 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ | 53 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-F |
| 18 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-CH ₃ | 54 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 55 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 22 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 58 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 23 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 59 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 24 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 8-CH ₃ | 60 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-F |
| 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 61 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 62 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 63 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 28 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 64 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 65 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 8-F | 66 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 8-F | 67 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 8-F | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 8-F | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 34 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 8-F | 70 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 35 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 8-F | 71 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |
| 36 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 8-F | 72 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 7-OCH ₃ |

表10



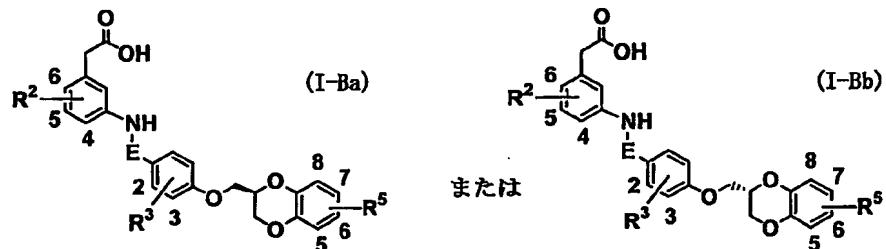
| No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ³ | R ^{5a} | R ^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
| 1 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 37 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 2 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 38 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 3 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 39 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 4 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 40 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 5 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 41 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 6 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-CH ₃ | 42 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 43 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 10 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 11 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 12 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-CH ₃ | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-F |
| 13 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-F | 49 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 14 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-F | 50 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 15 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-F | 51 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 16 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-F | 52 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 17 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-F | 53 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 18 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-F | 54 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 6-F | 55 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-F | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-F | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 22 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 6-F | 58 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 23 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-F | 59 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 24 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-F | 60 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-OCH ₃ |
| 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 61 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 62 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 63 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 28 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 64 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 65 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 66 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 67 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 34 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 70 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 35 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 71 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |
| 36 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 6-OCH ₃ | 72 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ | 5-CH ₃ |

表 1 1



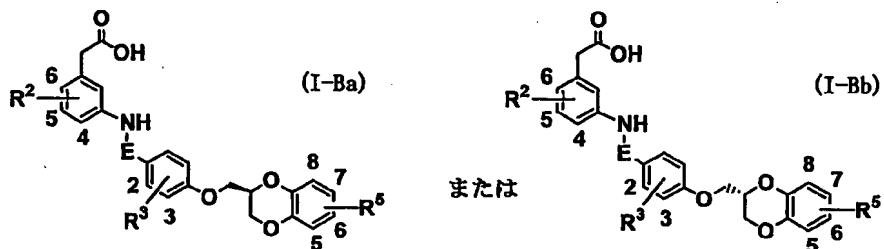
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | H | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 8-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | H | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 8-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | H | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 8-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | H | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 8-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | H | 49 | H | -CO- | 2-Cl | 8-F |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | H | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 8-F |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | H | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 8-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | H | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 8-F |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 25 | H | -CO- | 2-F | H | 61 | H | -CO- | 2-F | 8-F |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | H | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | 8-F |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | H | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | 8-F |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | H | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 8-F |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | H | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 8-F |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | H | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 8-F |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | H | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 8-F |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | H | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 8-F |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | H | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 8-F |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | H | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | 8-F |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | H | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 8-F |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | H | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 8-F |

表 1 2



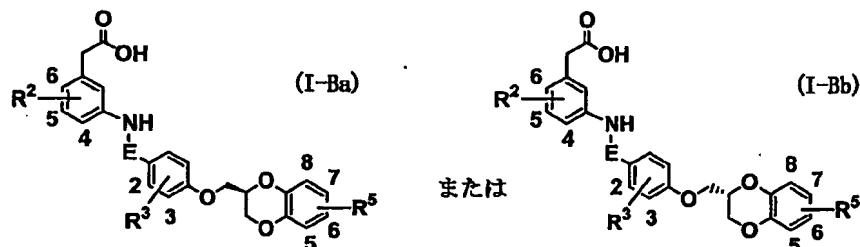
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | 5-F | 49 | H | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 5-F | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 5-F | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 5-F | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 25 | H | -CO- | 2-F | 5-F | 61 | H | -CO- | 2-F | 7-F |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | 5-F | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | 5-F | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 5-F | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 7-F |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 5-F | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 5-F | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 5-F | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 7-F |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 5-F | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 5-F | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | 5-F | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | 7-F |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 5-F | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 5-F | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |

表13



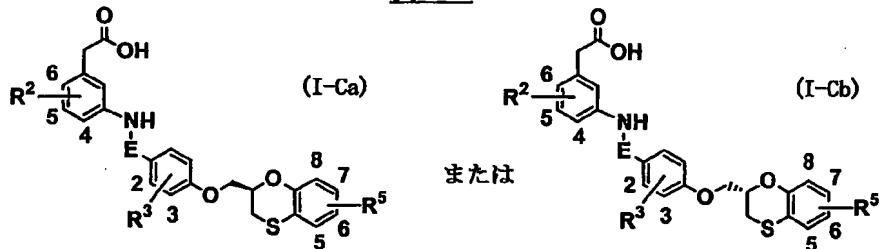
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | H | 25 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 2 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 26 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 3 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 27 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 4 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | H | 28 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 5 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 29 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 6 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 30 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 7 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | H | 31 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 8 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 32 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 9 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 33 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 10 | 5-F | -CO- | 2-Cl | H | 34 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 11 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 35 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 12 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 36 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 8-F | 37 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F | 38 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F | 39 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 16 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 8-F | 40 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F | 41 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F | 42 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 19 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 8-F | 43 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 20 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F | 44 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 21 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F | 45 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 22 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 8-F | 46 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 23 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F | 47 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 24 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F | 48 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |

表14



| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁶ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | H | 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 5-F |
| 2 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | H | 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 3 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | H | 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 4 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | H | 28 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 5-F |
| 5 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | H | 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 6 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | H | 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | H | 31 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 5-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | H | 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | H | 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 10 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | H | 34 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 5-F |
| 11 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | H | 35 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 12 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | H | 36 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 13 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 8-F | 37 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 7-F |
| 14 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 8-F | 38 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F |
| 15 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 8-F | 39 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F |
| 16 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 8-F | 40 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 7-F |
| 17 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 8-F | 41 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F |
| 18 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 8-F | 42 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 8-F | 43 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 7-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 8-F | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 7-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 8-F | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 7-F |
| 22 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 8-F | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 7-F |
| 23 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 8-F | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 7-F |
| 24 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 8-F | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 7-F |

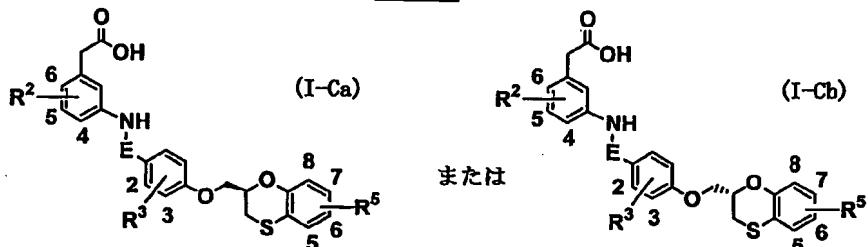
表15



または

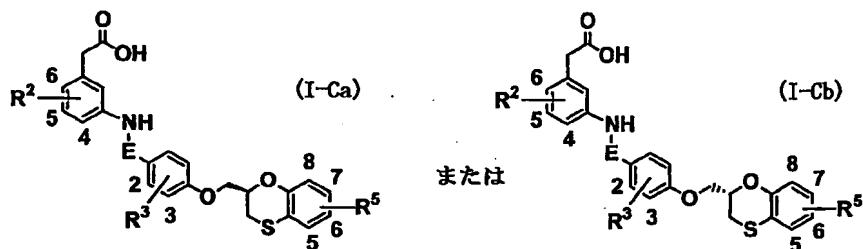
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | H | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 8-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | H | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 8-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | H | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 8-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | H | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 8-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | H | 49 | H | -CO- | 2-Cl | 8-F |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | H | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 8-F |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | H | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 8-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | H | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 8-F |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F |
| 25 | H | -CO- | 2-F | H | 61 | H | -CO- | 2-F | 8-F |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | H | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | 8-F |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | H | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | 8-F |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | H | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 8-F |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | H | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 8-F |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | H | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 8-F |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | H | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 8-F |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | H | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 8-F |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | H | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 8-F |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | H | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | 8-F |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | H | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 8-F |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | H | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 8-F |

表16



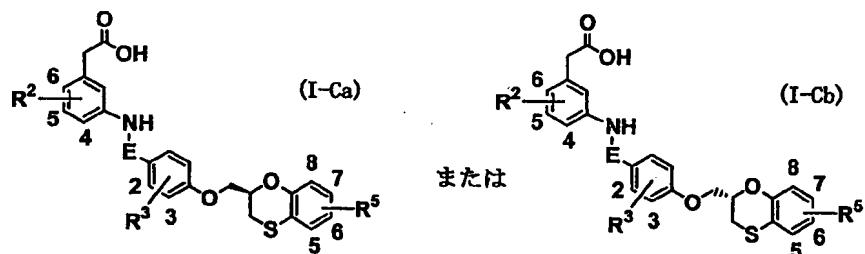
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | 5-F | 49 | H | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 5-F | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 5-F | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 5-F | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 25 | H | -CO- | 2-F | 5-F | 61 | H | -CO- | 2-F | 7-F |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | 5-F | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | 5-F | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 5-F | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 7-F |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 5-F | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 5-F | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 5-F | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 7-F |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 5-F | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 5-F | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | 5-F | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | 7-F |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 5-F | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 5-F | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |

表 17



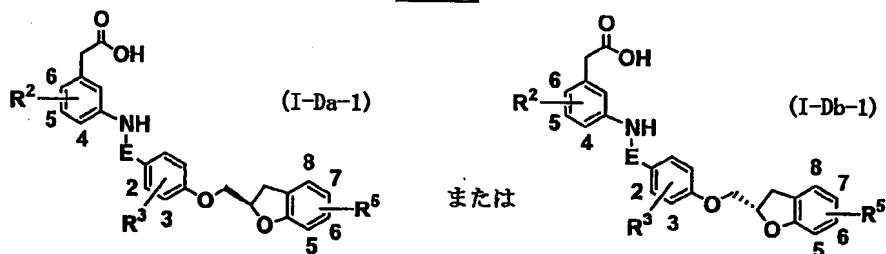
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | H | 25 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 2 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 26 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 3 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 27 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 4 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | H | 28 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 5 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 29 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 6 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 30 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 7 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | H | 31 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 8 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 32 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 9 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 33 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 10 | 5-F | -CO- | 2-Cl | H | 34 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 11 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 35 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 12 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 36 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 8-F | 37 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F | 38 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 8-F | 39 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 16 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 8-F | 40 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F | 41 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F | 42 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 19 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 8-F | 43 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 20 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F | 44 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 21 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F | 45 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 22 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 8-F | 46 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 23 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 8-F | 47 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 24 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 8-F | 48 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |

表18



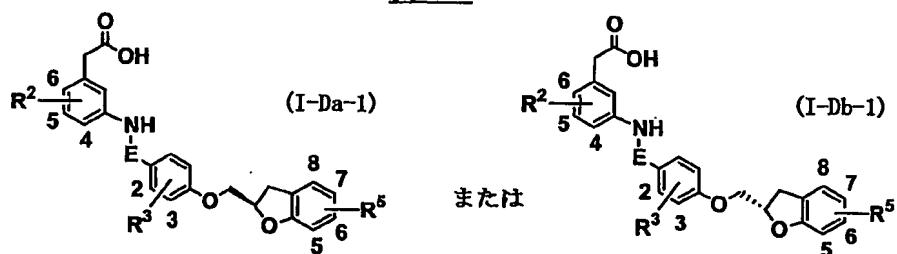
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | H | 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 5-F |
| 2 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | H | 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 3 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | H | 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 4 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | H | 28 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 5-F |
| 5 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | H | 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 6 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | H | 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | H | 31 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 5-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | H | 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | H | 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 10 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | H | 34 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 5-F |
| 11 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | H | 35 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 12 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | H | 36 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 13 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 8-F | 37 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 7-F |
| 14 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 8-F | 38 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F |
| 15 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 8-F | 39 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F |
| 16 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 8-F | 40 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 7-F |
| 17 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 8-F | 41 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F |
| 18 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 8-F | 42 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 8-F | 43 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 7-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 8-F | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 7-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 8-F | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 7-F |
| 22 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 8-F | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 7-F |
| 23 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 8-F | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 7-F |
| 24 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 8-F | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 7-F |

表1.9



| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | H | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | H | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | H | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | H | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | H | 49 | H | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | H | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | H | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | H | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 25 | H | -CO- | 2-F | H | 61 | H | -CO- | 2-F | 7-F |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | H | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | H | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | H | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 7-F |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | H | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | H | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | H | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 7-F |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | H | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | H | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | H | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | 7-F |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | H | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | H | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |

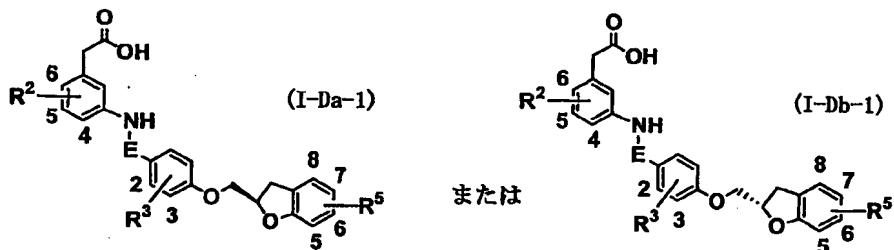
表20



または

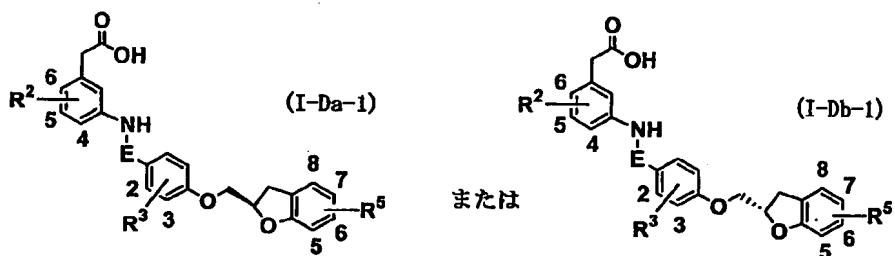
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 6-F | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 6-F | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 6-F | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 6-F | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | 6-F | 49 | H | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 6-F | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 6-F | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 6-F | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 25 | H | -CO- | 2-F | 6-F | 61 | H | -CO- | 2-F | 5-F |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | 6-F | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | 5-F |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | 6-F | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | 5-F |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 6-F | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 5-F |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 6-F | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 5-F |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 6-F | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 5-F |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 6-F | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 5-F |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 6-F | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 5-F |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 6-F | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 5-F |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | 6-F | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | 5-F |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 6-F | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 5-F |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 6-F | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 5-F |

表21



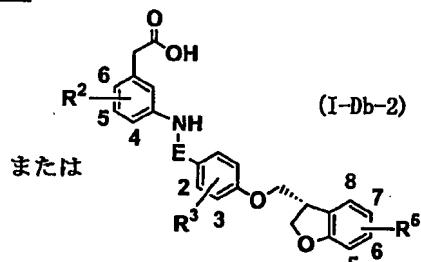
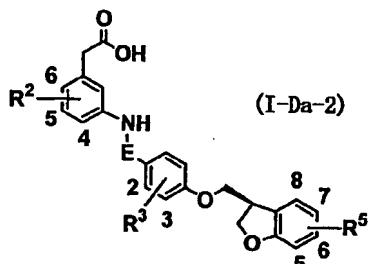
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | H | 25 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 6-F |
| 2 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 26 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F |
| 3 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 27 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F |
| 4 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | H | 28 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 6-F |
| 5 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 29 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 6 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 30 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 7 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | H | 31 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 6-F |
| 8 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 32 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 9 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 33 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 10 | 5-F | -CO- | 2-Cl | H | 34 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 6-F |
| 11 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 35 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 12 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 36 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F | 37 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F | 38 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F | 39 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 16 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 7-F | 40 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F | 41 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F | 42 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 19 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 7-F | 43 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 20 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F | 44 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 21 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F | 45 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 22 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 7-F | 46 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 23 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F | 47 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 24 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F | 48 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |

表22



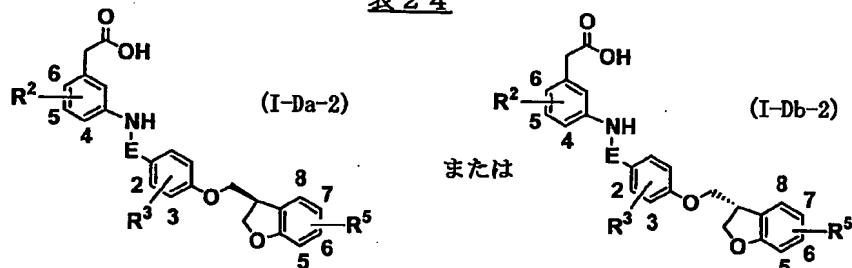
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | H | 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 6-F |
| 2 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | H | 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 6-F |
| 3 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | H | 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 6-F |
| 4 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | H | 28 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 6-F |
| 5 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | H | 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 6-F |
| 6 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | H | 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 6-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | H | 31 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 6-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | H | 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 6-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | H | 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 6-F |
| 10 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | H | 34 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 6-F |
| 11 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | H | 35 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 6-F |
| 12 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | H | 36 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 6-F |
| 13 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 7-F | 37 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 5-F |
| 14 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F | 38 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 15 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F | 39 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 16 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 7-F | 40 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 5-F |
| 17 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F | 41 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 18 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F | 42 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 7-F | 43 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 5-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 7-F | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 7-F | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 22 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 7-F | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 5-F |
| 23 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 7-F | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 24 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 7-F | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 5-F |

表23



| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | H | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | H | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | H | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | H | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | H | 49 | H | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | H | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | H | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | H | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 7-F |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F |
| 25 | H | -CO- | 2-F | H | 61 | H | -CO- | 2-F | 7-F |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | H | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | H | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | H | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 7-F |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | H | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | H | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | H | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 7-F |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | H | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | H | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | H | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | 7-F |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | H | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 7-F |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | H | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 7-F |

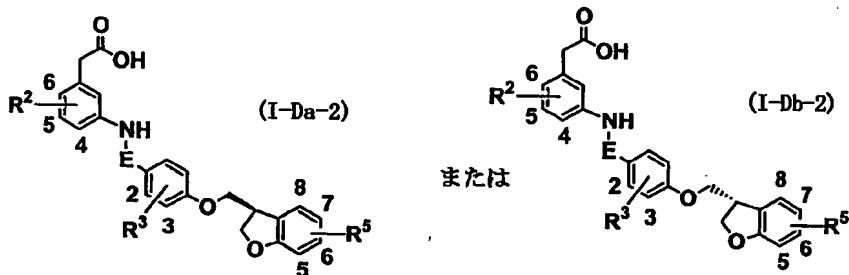
表24



または

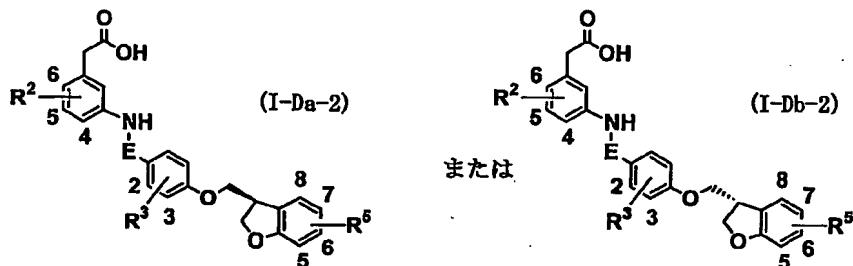
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 6-F | 37 | H | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 38 | H | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 39 | H | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 6-F | 40 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 41 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 42 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 6-F | 43 | 4-Cl | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 10 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 6-F | 46 | 4-F | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 47 | 4-F | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F | 48 | 4-F | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 13 | H | -CO- | 2-Cl | 6-F | 49 | H | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 14 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F | 50 | H | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 15 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F | 51 | H | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 16 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 6-F | 52 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 17 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F | 53 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 18 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F | 54 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 6-F | 55 | 4-Cl | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F | 56 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F | 57 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 22 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 6-F | 58 | 4-F | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 23 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F | 59 | 4-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 24 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F | 60 | 4-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 25 | H | -CO- | 2-F | 6-F | 61 | H | -CO- | 2-F | 5-F |
| 26 | H | -SO ₂ - | 2-F | 6-F | 62 | H | -SO ₂ - | 2-F | 5-F |
| 27 | H | -CH ₂ - | 2-F | 6-F | 63 | H | -CH ₂ - | 2-F | 5-F |
| 28 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 6-F | 64 | 4-CH ₃ | -CO- | 2-F | 5-F |
| 29 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 6-F | 65 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-F | 5-F |
| 30 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 6-F | 66 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-F | 5-F |
| 31 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 6-F | 67 | 4-Cl | -CO- | 2-F | 5-F |
| 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 6-F | 68 | 4-Cl | -SO ₂ - | 2-F | 5-F |
| 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 6-F | 69 | 4-Cl | -CH ₂ - | 2-F | 5-F |
| 34 | 4-F | -CO- | 2-F | 6-F | 70 | 4-F | -CO- | 2-F | 5-F |
| 35 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 6-F | 71 | 4-F | -SO ₂ - | 2-F | 5-F |
| 36 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 6-F | 72 | 4-F | -CH ₂ - | 2-F | 5-F |

表25



| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | H | 25 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 6-F |
| 2 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | H | 26 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F |
| 3 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | H | 27 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 6-F |
| 4 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | H | 28 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 6-F |
| 5 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 29 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 6 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 30 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 7 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | H | 31 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 6-F |
| 8 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 32 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 9 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 33 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 10 | 5-F | -CO- | 2-Cl | H | 34 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 6-F |
| 11 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | H | 35 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 12 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | H | 36 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 6-F |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 7-F | 37 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | 5-F |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F | 38 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 7-F | 39 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | 5-F |
| 16 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 7-F | 40 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F | 41 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F | 42 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 19 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 7-F | 43 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 20 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F | 44 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 21 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F | 45 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 22 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 7-F | 46 | 5-F | -CO- | 2-Cl | 5-F |
| 23 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 7-F | 47 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | 5-F |
| 24 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 7-F | 48 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | 5-F |

表26



| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| 1 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | H | 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 6-F |
| 2 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | H | 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 6-F |
| 3 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | H | 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 6-F |
| 4 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | H | 28 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 6-F |
| 5 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | H | 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 6-F |
| 6 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | H | 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 6-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | H | 31 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 6-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | H | 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 6-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | H | 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 6-F |
| 10 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | H | 34 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 6-F |
| 11 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | H | 35 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 6-F |
| 12 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | H | 36 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 6-F |
| 13 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 7-F | 37 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | 5-F |
| 14 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F | 38 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 15 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F | 39 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 16 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 7-F | 40 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | 5-F |
| 17 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F | 41 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 18 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 7-F | 42 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | 5-F |
| 19 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 7-F | 43 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | 5-F |
| 20 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 7-F | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 21 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 7-F | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 22 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 7-F | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | 5-F |
| 23 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 7-F | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | 5-F |
| 24 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 7-F | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | 5-F |



表27

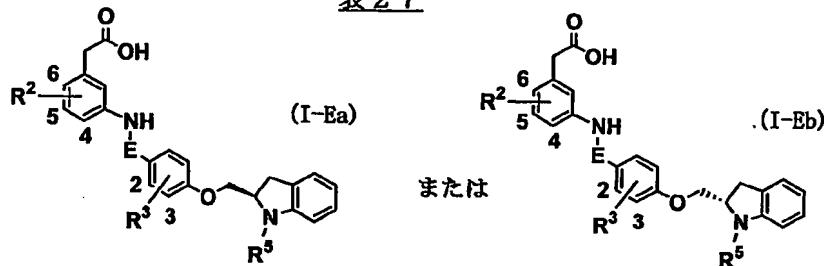
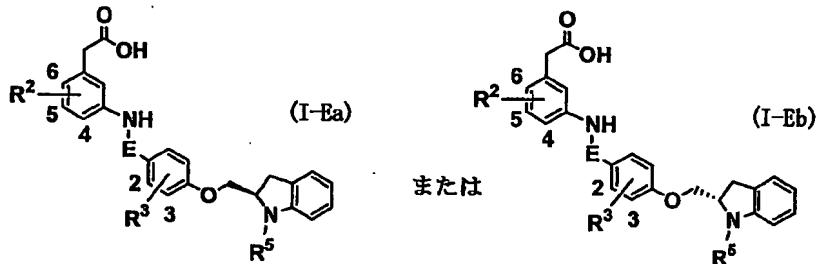
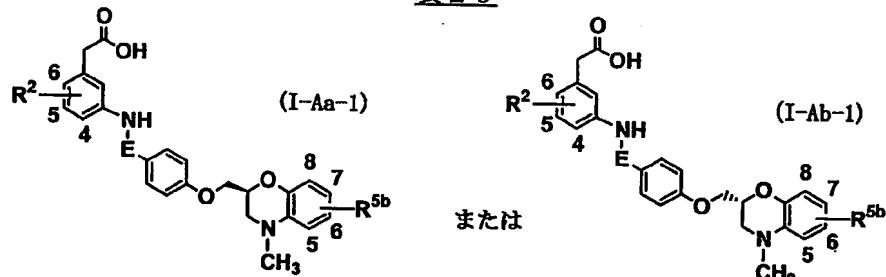


表28



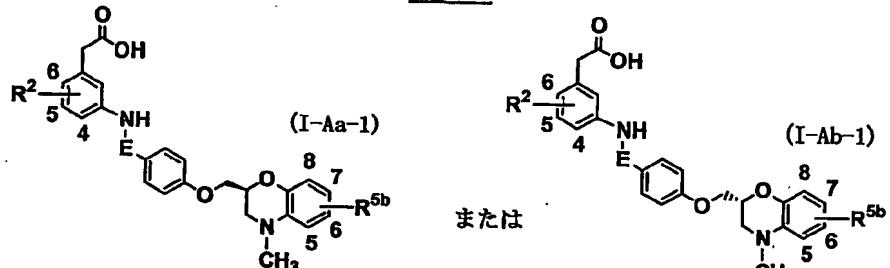
| No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ | No. | R ² | E | R ³ | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------|
| 1 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₃ | 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ |
| 2 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ |
| 3 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₃ | 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ |
| 4 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 28 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₃ |
| 5 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ |
| 6 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₃ |
| 7 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 31 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₃ |
| 8 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 32 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ |
| 9 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 33 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ |
| 10 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₃ | 34 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₃ |
| 11 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 35 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₃ |
| 12 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₃ | 36 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₃ |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | 37 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₂ CH ₃ |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | 38 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₂ CH ₃ |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-CH ₃ | CH ₂ CH ₃ | 39 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₂ CH ₃ |
| 16 | 5-Cl | -CO- | 2-Cl | CH ₂ CH ₃ | 40 | 4-Cl | -CO- | 3-CH ₃ | CH ₂ CH ₃ |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₂ CH ₃ | 41 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₂ CH ₃ |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₂ CH ₃ | 42 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-CH ₃ | CH ₂ CH ₃ |
| 19 | 5-CH ₃ | -CO- | 2-Cl | CH ₂ CH ₃ | 43 | 4-Cl | -CO- | 3-Cl | CH ₂ CH ₃ |
| 20 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₂ CH ₃ | 44 | 4-Cl | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₂ CH ₃ |
| 21 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₂ CH ₃ | 45 | 4-Cl | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₂ CH ₃ |
| 22 | 5-F | -CO- | 2-Cl | CH ₂ CH ₃ | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 3-Cl | CH ₂ CH ₃ |
| 23 | 5-F | -SO ₂ - | 2-Cl | CH ₂ CH ₃ | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 3-Cl | CH ₂ CH ₃ |
| 24 | 5-F | -CH ₂ - | 2-Cl | CH ₂ CH ₃ | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 3-Cl | CH ₂ CH ₃ |

表2.9



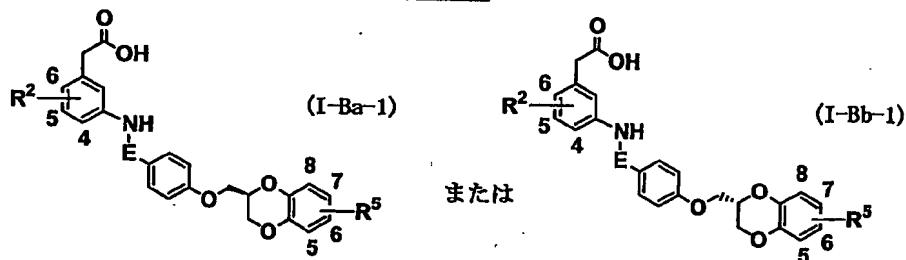
| No. | R ² | E | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ^{5b} | No. | R ² | E | R ^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----|-------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | H | -CO- | H | 43 | H | -CO- | 8-F | 85 | H | -CO- | 7-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | H | 44 | H | -SO ₂ - | 8-F | 86 | H | -SO ₂ - | 7-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | H | 45 | H | -CH ₂ - | 8-F | 87 | H | -CH ₂ - | 7-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | H | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 8-F | 88 | 4-CH ₃ | -CO- | 7-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | H | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 8-F | 89 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | H | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 8-F | 90 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | H | 49 | 4-Cl | -CO- | 8-F | 91 | 4-Cl | -CO- | 7-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | H | 50 | 4-Cl | -SO ₂ - | 8-F | 92 | 4-Cl | -SO ₂ - | 7-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | H | 51 | 4-Cl | -CH ₂ - | 8-F | 93 | 4-Cl | -CH ₂ - | 7-F |
| 10 | 4-F | -CO- | H | 52 | 4-F | -CO- | 8-F | 94 | 4-F | -CO- | 7-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | H | 53 | 4-F | -SO ₂ - | 8-F | 95 | 4-F | -SO ₂ - | 7-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | H | 54 | 4-F | -CH ₂ - | 8-F | 96 | 4-F | -CH ₂ - | 7-F |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | H | 55 | 5-CH ₃ | -CO- | 8-F | 97 | 5-CH ₃ | -CO- | 7-F |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | H | 56 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 8-F | 98 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-F |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | H | 57 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 8-F | 99 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-F |
| 16 | 5-Cl | -CO- | H | 58 | 5-Cl | -CO- | 8-F | 100 | 5-Cl | -CO- | 7-F |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | H | 59 | 5-Cl | -SO ₂ - | 8-F | 101 | 5-Cl | -SO ₂ - | 7-F |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | H | 60 | 5-Cl | -CH ₂ - | 8-F | 102 | 5-Cl | -CH ₂ - | 7-F |
| 19 | 5-F | -CO- | H | 61 | 5-F | -CO- | 8-F | 103 | 5-F | -CO- | 7-F |
| 20 | 5-F | -SO ₂ - | H | 62 | 5-F | -SO ₂ - | 8-F | 104 | 5-F | -SO ₂ - | 7-F |
| 21 | 5-F | -CH ₂ - | H | 63 | 5-F | -CH ₂ - | 8-F | 105 | 5-F | -CH ₂ - | 7-F |
| 22 | H | -CO- | 8-CH ₃ | 64 | H | -CO- | 7-CH ₃ | 106 | H | -CO- | 7-OCH ₃ |
| 23 | H | -SO ₂ - | 8-CH ₃ | 65 | H | -SO ₂ - | 7-CH ₃ | 107 | H | -SO ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 24 | H | -CH ₂ - | 8-CH ₃ | 66 | H | -CH ₂ - | 7-CH ₃ | 108 | H | -CH ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 8-CH ₃ | 67 | 4-CH ₃ | -CO- | 7-CH ₃ | 109 | 4-CH ₃ | -CO- | 7-OCH ₃ |
| 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 8-CH ₃ | 68 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-CH ₃ | 110 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 8-CH ₃ | 69 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-CH ₃ | 111 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 28 | 4-Cl | -CO- | 8-CH ₃ | 70 | 4-Cl | -CO- | 7-CH ₃ | 112 | 4-Cl | -CO- | 7-OCH ₃ |
| 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 8-CH ₃ | 71 | 4-Cl | -SO ₂ - | 7-CH ₃ | 113 | 4-Cl | -SO ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 8-CH ₃ | 72 | 4-Cl | -CH ₂ - | 7-CH ₃ | 114 | 4-Cl | -CH ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 31 | 4-F | -CO- | 8-CH ₃ | 73 | 4-F | -CO- | 7-CH ₃ | 115 | 4-F | -CO- | 7-OCH ₃ |
| 32 | 4-F | -SO ₂ - | 8-CH ₃ | 74 | 4-F | -SO ₂ - | 7-CH ₃ | 116 | 4-F | -SO ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 33 | 4-F | -CH ₂ - | 8-CH ₃ | 75 | 4-F | -CH ₂ - | 7-CH ₃ | 117 | 4-F | -CH ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 34 | 5-CH ₃ | -CO- | 8-CH ₃ | 76 | 5-CH ₃ | -CO- | 7-CH ₃ | 118 | 5-CH ₃ | -CO- | 7-OCH ₃ |
| 35 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 8-CH ₃ | 77 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-CH ₃ | 119 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 36 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 8-CH ₃ | 78 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-CH ₃ | 120 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 37 | 5-Cl | -CO- | 8-CH ₃ | 79 | 5-Cl | -CO- | 7-CH ₃ | 121 | 5-Cl | -CO- | 7-OCH ₃ |
| 38 | 5-Cl | -SO ₂ - | 8-CH ₃ | 80 | 5-Cl | -SO ₂ - | 7-CH ₃ | 122 | 5-Cl | -SO ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 39 | 5-Cl | -CH ₂ - | 8-CH ₃ | 81 | 5-Cl | -CH ₂ - | 7-CH ₃ | 123 | 5-Cl | -CH ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 40 | 5-F | -CO- | 8-CH ₃ | 82 | 5-F | -CO- | 7-CH ₃ | 124 | 5-F | -CO- | 7-OCH ₃ |
| 41 | 5-F | -SO ₂ - | 8-CH ₃ | 83 | 5-F | -SO ₂ - | 7-CH ₃ | 125 | 5-F | -SO ₂ - | 7-OCH ₃ |
| 42 | 5-F | -CH ₂ - | 8-CH ₃ | 84 | 5-F | -CH ₂ - | 7-CH ₃ | 126 | 5-F | -CH ₂ - | 7-OCH ₃ |

表3.0



| No. | R² | E | R^{5b} | No. | R² | E | R^{5b} | No. | R² | E | R^{5b} |
|-----|-------------------|--------------------|-------------------|-----|-------------------|--------------------|--------------------|-----|-------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | H | -CO- | 6-CH ₃ | 43 | H | -CO- | 6-OCH ₃ | 85 | H | -CO- | 5-CH ₃ |
| 2 | H | -SO ₂ - | 6-CH ₃ | 44 | H | -SO ₂ - | 6-OCH ₃ | 86 | H | -SO ₂ - | 5-CH ₃ |
| 3 | H | -CH ₂ - | 6-CH ₃ | 45 | H | -CH ₂ - | 6-OCH ₃ | 87 | H | -CH ₂ - | 5-CH ₃ |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | 6-CH ₃ | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 6-OCH ₃ | 88 | 4-CH ₃ | -CO- | 5-CH ₃ |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 6-CH ₃ | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 6-OCH ₃ | 89 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-CH ₃ |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 6-CH ₃ | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 6-OCH ₃ | 90 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-CH ₃ |
| 7 | 4-Cl | -CO- | 6-CH ₃ | 49 | 4-Cl | -CO- | 6-OCH ₃ | 91 | 4-Cl | -CO- | 5-CH ₃ |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | 6-CH ₃ | 50 | 4-Cl | -SO ₂ - | 6-OCH ₃ | 92 | 4-Cl | -SO ₂ - | 5-CH ₃ |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | 6-CH ₃ | 51 | 4-Cl | -CH ₂ - | 6-OCH ₃ | 93 | 4-Cl | -CH ₂ - | 5-CH ₃ |
| 10 | 4-F | -CO- | 6-CH ₃ | 52 | 4-F | -CO- | 6-OCH ₃ | 94 | 4-F | -CO- | 5-CH ₃ |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | 6-CH ₃ | 53 | 4-F | -SO ₂ - | 6-OCH ₃ | 95 | 4-F | -SO ₂ - | 5-CH ₃ |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | 6-CH ₃ | 54 | 4-F | -CH ₂ - | 6-OCH ₃ | 96 | 4-F | -CH ₂ - | 5-CH ₃ |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | 6-CH ₃ | 55 | 5-CH ₃ | -CO- | 6-OCH ₃ | 97 | 5-CH ₃ | -CO- | 5-CH ₃ |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 6-CH ₃ | 56 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 6-OCH ₃ | 98 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-CH ₃ |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 6-CH ₃ | 57 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 6-OCH ₃ | 99 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-CH ₃ |
| 16 | 5-Cl | -CO- | 6-CH ₃ | 58 | 5-Cl | -CO- | 6-OCH ₃ | 100 | 5-Cl | -CO- | 5-CH ₃ |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | 6-CH ₃ | 59 | 5-Cl | -SO ₂ - | 6-OCH ₃ | 101 | 5-Cl | -SO ₂ - | 5-CH ₃ |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | 6-CH ₃ | 60 | 5-Cl | -CH ₂ - | 6-OCH ₃ | 102 | 5-Cl | -CH ₂ - | 5-CH ₃ |
| 19 | 5-F | -CO- | 6-CH ₃ | 61 | 5-F | -CO- | 6-OCH ₃ | 103 | 5-F | -CO- | 5-CH ₃ |
| 20 | 5-F | -SO ₂ - | 6-CH ₃ | 62 | 5-F | -SO ₂ - | 6-OCH ₃ | 104 | 5-F | -SO ₂ - | 5-CH ₃ |
| 21 | 5-F | -CH ₂ - | 6-CH ₃ | 63 | 5-F | -CH ₂ - | 6-OCH ₃ | 105 | 5-F | -CH ₂ - | 5-CH ₃ |
| 22 | H | -CO- | 6-F | 64 | H | -CO- | 5-F | 106 | H | -CO- | 5-OCH ₃ |
| 23 | H | -SO ₂ - | 6-F | 65 | H | -SO ₂ - | 5-F | 107 | H | -SO ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 24 | H | -CH ₂ - | 6-F | 66 | H | -CH ₂ - | 5-F | 108 | H | -CH ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 6-F | 67 | 4-CH ₃ | -CO- | 5-F | 109 | 4-CH ₃ | -CO- | 5-OCH ₃ |
| 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 6-F | 68 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-F | 110 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 6-F | 69 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-F | 111 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 28 | 4-Cl | -CO- | 6-F | 70 | 4-Cl | -CO- | 5-F | 112 | 4-Cl | -CO- | 5-OCH ₃ |
| 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 6-F | 71 | 4-Cl | -SO ₂ - | 5-F | 113 | 4-Cl | -SO ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 6-F | 72 | 4-Cl | -CH ₂ - | 5-F | 114 | 4-Cl | -CH ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 31 | 4-F | -CO- | 6-F | 73 | 4-F | -CO- | 5-F | 115 | 4-F | -CO- | 5-OCH ₃ |
| 32 | 4-F | -SO ₂ - | 6-F | 74 | 4-F | -SO ₂ - | 5-F | 116 | 4-F | -SO ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 33 | 4-F | -CH ₂ - | 6-F | 75 | 4-F | -CH ₂ - | 5-F | 117 | 4-F | -CH ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 34 | 5-CH ₃ | -CO- | 6-F | 76 | 5-CH ₃ | -CO- | 5-F | 118 | 5-CH ₃ | -CO- | 5-OCH ₃ |
| 35 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 6-F | 77 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-F | 119 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 36 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 6-F | 78 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-F | 120 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 37 | 5-Cl | -CO- | 6-F | 79 | 5-Cl | -CO- | 5-F | 121 | 5-Cl | -CO- | 5-OCH ₃ |
| 38 | 5-Cl | -SO ₂ - | 6-F | 80 | 5-Cl | -SO ₂ - | 5-F | 122 | 5-Cl | -SO ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 39 | 5-Cl | -CH ₂ - | 6-F | 81 | 5-Cl | -CH ₂ - | 5-F | 123 | 5-Cl | -CH ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 40 | 5-F | -CO- | 6-F | 82 | 5-F | -CO- | 5-F | 124 | 5-F | -CO- | 5-OCH ₃ |
| 41 | 5-F | -SO ₂ - | 6-F | 83 | 5-F | -SO ₂ - | 5-F | 125 | 5-F | -SO ₂ - | 5-OCH ₃ |
| 42 | 5-F | -CH ₂ - | 6-F | 84 | 5-F | -CH ₂ - | 5-F | 126 | 5-F | -CH ₂ - | 5-OCH ₃ |

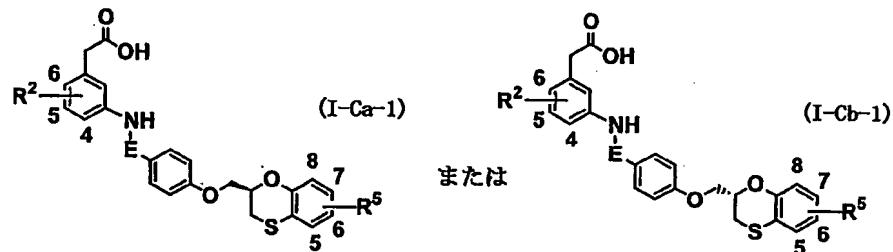
表3.1



または

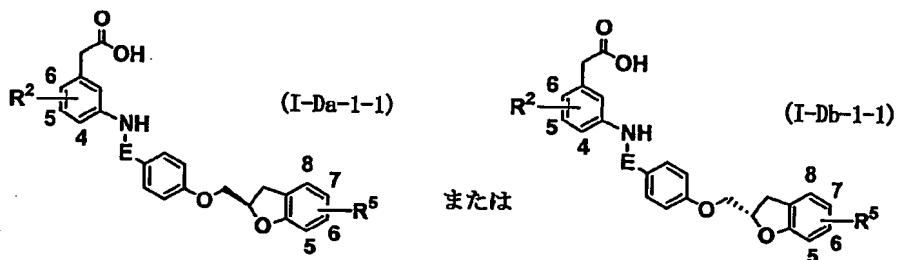
| No. | R ² | E | R ⁵ | No. | R ² | E | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | H | 43 | H | -CO- | 5-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | H | 44 | H | -SO ₂ - | 5-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | H | 45 | H | -CH ₂ - | 5-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | H | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 5-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | H | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | H | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | H | 49 | 4-Cl | -CO- | 5-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | H | 50 | 4-Cl | -SO ₂ - | 5-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | H | 51 | 4-Cl | -CH ₂ - | 5-F |
| 10 | 4-F | -CO- | H | 52 | 4-F | -CO- | 5-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | H | 53 | 4-F | -SO ₂ - | 5-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | H | 54 | 4-F | -CH ₂ - | 5-F |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | H | 55 | 5-CH ₃ | -CO- | 5-F |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | H | 56 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-F |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | H | 57 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-F |
| 16 | 5-Cl | -CO- | H | 58 | 5-Cl | -CO- | 5-F |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | H | 59 | 5-Cl | -SO ₂ - | 5-F |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | H | 60 | 5-Cl | -CH ₂ - | 5-F |
| 19 | 5-F | -CO- | H | 61 | 5-F | -CO- | 5-F |
| 20 | 5-F | -SO ₂ - | H | 62 | 5-F | -SO ₂ - | 5-F |
| 21 | 5-F | -CH ₂ - | H | 63 | 5-F | -CH ₂ - | 5-F |
| 22 | H | -CO- | 8-F | 64 | H | -CO- | 7-F |
| 23 | H | -SO ₂ - | 8-F | 65 | H | -SO ₂ - | 7-F |
| 24 | H | -CH ₂ - | 8-F | 66 | H | -CH ₂ - | 7-F |
| 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 8-F | 67 | 4-CH ₃ | -CO- | 7-F |
| 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 8-F | 68 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-F |
| 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 8-F | 69 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-F |
| 28 | 4-Cl | -CO- | 8-F | 70 | 4-Cl | -CO- | 7-F |
| 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 8-F | 71 | 4-Cl | -SO ₂ - | 7-F |
| 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 8-F | 72 | 4-Cl | -CH ₂ - | 7-F |
| 31 | 4-F | -CO- | 8-F | 73 | 4-F | -CO- | 7-F |
| 32 | 4-F | -SO ₂ - | 8-F | 74 | 4-F | -SO ₂ - | 7-F |
| 33 | 4-F | -CH ₂ - | 8-F | 75 | 4-F | -CH ₂ - | 7-F |
| 34 | 5-CH ₃ | -CO- | 8-F | 76 | 5-CH ₃ | -CO- | 7-F |
| 35 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 8-F | 77 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-F |
| 36 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 8-F | 78 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-F |
| 37 | 5-Cl | -CO- | 8-F | 79 | 5-Cl | -CO- | 7-F |
| 38 | 5-Cl | -SO ₂ - | 8-F | 80 | 5-Cl | -SO ₂ - | 7-F |
| 39 | 5-Cl | -CH ₂ - | 8-F | 81 | 5-Cl | -CH ₂ - | 7-F |
| 40 | 5-F | -CO- | 8-F | 82 | 5-F | -CO- | 7-F |
| 41 | 5-F | -SO ₂ - | 8-F | 83 | 5-F | -SO ₂ - | 7-F |
| 42 | 5-F | -CH ₂ - | 8-F | 84 | 5-F | -CH ₂ - | 7-F |

表32



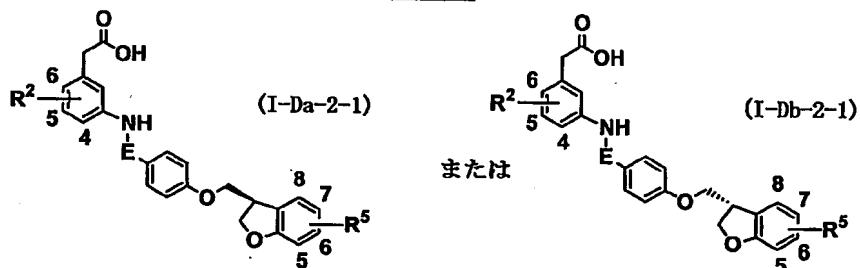
| No. | R ² | E | R ⁵ | | No. | R ² | E | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|----------------|--|-----|-------------------|--------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | H | | 43 | H | -CO- | 5-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | H | | 44 | H | -SO ₂ - | 5-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | H | | 45 | H | -CH ₂ - | 5-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | H | | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 5-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | H | | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | H | | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | H | | 49 | 4-Cl | -CO- | 5-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | H | | 50 | 4-Cl | -SO ₂ - | 5-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | H | | 51 | 4-Cl | -CH ₂ - | 5-F |
| 10 | 4-F | -CO- | H | | 52 | 4-F | -CO- | 5-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | H | | 53 | 4-F | -SO ₂ - | 5-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | H | | 54 | 4-F | -CH ₂ - | 5-F |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | H | | 55 | 5-CH ₃ | -CO- | 5-F |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | H | | 56 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-F |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | H | | 57 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-F |
| 16 | 5-Cl | -CO- | H | | 58 | 5-Cl | -CO- | 5-F |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | H | | 59 | 5-Cl | -SO ₂ - | 5-F |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | H | | 60 | 5-Cl | -CH ₂ - | 5-F |
| 19 | 5-F | -CO- | H | | 61 | 5-F | -CO- | 5-F |
| 20 | 5-F | -SO ₂ - | H | | 62 | 5-F | -SO ₂ - | 5-F |
| 21 | 5-F | -CH ₂ - | H | | 63 | 5-F | -CH ₂ - | 5-F |
| 22 | H | -CO- | 8-F | | 64 | H | -CO- | 7-F |
| 23 | H | -SO ₂ - | 8-F | | 65 | H | -SO ₂ - | 7-F |
| 24 | H | -CH ₂ - | 8-F | | 66 | H | -CH ₂ - | 7-F |
| 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 8-F | | 67 | 4-CH ₃ | -CO- | 7-F |
| 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 8-F | | 68 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-F |
| 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 8-F | | 69 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-F |
| 28 | 4-Cl | -CO- | 8-F | | 70 | 4-Cl | -CO- | 7-F |
| 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 8-F | | 71 | 4-Cl | -SO ₂ - | 7-F |
| 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 8-F | | 72 | 4-Cl | -CH ₂ - | 7-F |
| 31 | 4-F | -CO- | 8-F | | 73 | 4-F | -CO- | 7-F |
| 32 | 4-F | -SO ₂ - | 8-F | | 74 | 4-F | -SO ₂ - | 7-F |
| 33 | 4-F | -CH ₂ - | 8-F | | 75 | 4-F | -CH ₂ - | 7-F |
| 34 | 5-CH ₃ | -CO- | 8-F | | 76 | 5-CH ₃ | -CO- | 7-F |
| 35 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 8-F | | 77 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-F |
| 36 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 8-F | | 78 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-F |
| 37 | 5-Cl | -CO- | 8-F | | 79 | 5-Cl | -CO- | 7-F |
| 38 | 5-Cl | -SO ₂ - | 8-F | | 80 | 5-Cl | -SO ₂ - | 7-F |
| 39 | 5-Cl | -CH ₂ - | 8-F | | 81 | 5-Cl | -CH ₂ - | 7-F |
| 40 | 5-F | -CO- | 8-F | | 82 | 5-F | -CO- | 7-F |
| 41 | 5-F | -SO ₂ - | 8-F | | 83 | 5-F | -SO ₂ - | 7-F |
| 42 | 5-F | -CH ₂ - | 8-F | | 84 | 5-F | -CH ₂ - | 7-F |

表33



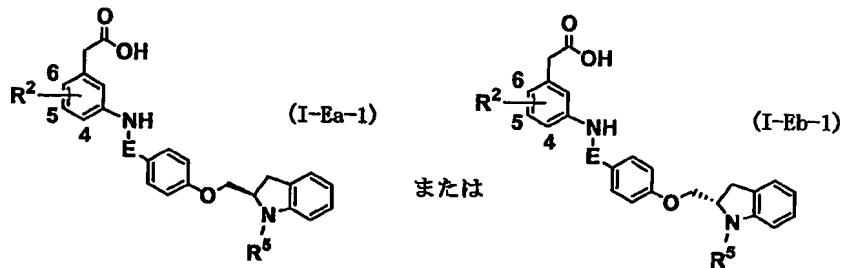
| No. | R ² | E | R ⁵ | No. | R ² | E | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | H | 43 | H | -CO- | 6-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | H | 44 | H | -SO ₂ - | 6-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | H | 45 | H | -CH ₂ - | 6-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | H | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 6-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | H | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 6-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | H | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 6-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | H | 49 | 4-Cl | -CO- | 6-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | H | 50 | 4-Cl | -SO ₂ - | 6-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | H | 51 | 4-Cl | -CH ₂ - | 6-F |
| 10 | 4-F | -CO- | H | 52 | 4-F | -CO- | 6-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | H | 53 | 4-F | -SO ₂ - | 6-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | H | 54 | 4-F | -CH ₂ - | 6-F |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | H | 55 | 5-CH ₃ | -CO- | 6-F |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | H | 56 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 6-F |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | H | 57 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 6-F |
| 16 | 5-Cl | -CO- | H | 58 | 5-Cl | -CO- | 6-F |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | H | 59 | 5-Cl | -SO ₂ - | 6-F |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | H | 60 | 5-Cl | -CH ₂ - | 6-F |
| 19 | 5-F | -CO- | H | 61 | 5-F | -CO- | 6-F |
| 20 | 5-F | -SO ₂ - | H | 62 | 5-F | -SO ₂ - | 6-F |
| 21 | 5-F | -CH ₂ - | H | 63 | 5-F | -CH ₂ - | 6-F |
| 22 | H | -CO- | 7-F | 64 | H | -CO- | 5-F |
| 23 | H | -SO ₂ - | 7-F | 65 | H | -SO ₂ - | 5-F |
| 24 | H | -CH ₂ - | 7-F | 66 | H | -CH ₂ - | 5-F |
| 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 7-F | 67 | 4-CH ₃ | -CO- | 5-F |
| 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-F | 68 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-F |
| 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-F | 69 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-F |
| 28 | 4-Cl | -CO- | 7-F | 70 | 4-Cl | -CO- | 5-F |
| 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 7-F | 71 | 4-Cl | -SO ₂ - | 5-F |
| 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 7-F | 72 | 4-Cl | -CH ₂ - | 5-F |
| 31 | 4-F | -CO- | 7-F | 73 | 4-F | -CO- | 5-F |
| 32 | 4-F | -SO ₂ - | 7-F | 74 | 4-F | -SO ₂ - | 5-F |
| 33 | 4-F | -CH ₂ - | 7-F | 75 | 4-F | -CH ₂ - | 5-F |
| 34 | 5-CH ₃ | -CO- | 7-F | 76 | 5-CH ₃ | -CO- | 5-F |
| 35 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-F | 77 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-F |
| 36 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-F | 78 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-F |
| 37 | 5-Cl | -CO- | 7-F | 79 | 5-Cl | -CO- | 5-F |
| 38 | 5-Cl | -SO ₂ - | 7-F | 80 | 5-Cl | -SO ₂ - | 5-F |
| 39 | 5-Cl | -CH ₂ - | 7-F | 81 | 5-Cl | -CH ₂ - | 5-F |
| 40 | 5-F | -CO- | 7-F | 82 | 5-F | -CO- | 5-F |
| 41 | 5-F | -SO ₂ - | 7-F | 83 | 5-F | -SO ₂ - | 5-F |
| 42 | 5-F | -CH ₂ - | 7-F | 84 | 5-F | -CH ₂ - | 5-F |

表34



| No. | R ² | E | R ⁵ | No. | R ² | E | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|----------------|-----|-------------------|--------------------|----------------|
| 1 | H | -CO- | H | 43 | H | -CO- | 6-F |
| 2 | H | -SO ₂ - | H | 44 | H | -SO ₂ - | 6-F |
| 3 | H | -CH ₂ - | H | 45 | H | -CH ₂ - | 6-F |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | H | 46 | 4-CH ₃ | -CO- | 6-F |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | H | 47 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 6-F |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | H | 48 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 6-F |
| 7 | 4-Cl | -CO- | H | 49 | 4-Cl | -CO- | 6-F |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | H | 50 | 4-Cl | -SO ₂ - | 6-F |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | H | 51 | 4-Cl | -CH ₂ - | 6-F |
| 10 | 4-F | -CO- | H | 52 | 4-F | -CO- | 6-F |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | H | 53 | 4-F | -SO ₂ - | 6-F |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | H | 54 | 4-F | -CH ₂ - | 6-F |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | H | 55 | 5-CH ₃ | -CO- | 6-F |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | H | 56 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 6-F |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | H | 57 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 6-F |
| 16 | 5-Cl | -CO- | H | 58 | 5-Cl | -CO- | 6-F |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | H | 59 | 5-Cl | -SO ₂ - | 6-F |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | H | 60 | 5-Cl | -CH ₂ - | 6-F |
| 19 | 5-F | -CO- | H | 61 | 5-F | -CO- | 6-F |
| 20 | 5-F | -SO ₂ - | H | 62 | 5-F | -SO ₂ - | 6-F |
| 21 | 5-F | -CH ₂ - | H | 63 | 5-F | -CH ₂ - | 6-F |
| 22 | H | -CO- | 7-F | 64 | H | -CO- | 5-F |
| 23 | H | -SO ₂ - | 7-F | 65 | H | -SO ₂ - | 5-F |
| 24 | H | -CH ₂ - | 7-F | 66 | H | -CH ₂ - | 5-F |
| 25 | 4-CH ₃ | -CO- | 7-F | 67 | 4-CH ₃ | -CO- | 5-F |
| 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-F | 68 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-F |
| 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-F | 69 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-F |
| 28 | 4-Cl | -CO- | 7-F | 70 | 4-Cl | -CO- | 5-F |
| 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | 7-F | 71 | 4-Cl | -SO ₂ - | 5-F |
| 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | 7-F | 72 | 4-Cl | -CH ₂ - | 5-F |
| 31 | 4-F | -CO- | 7-F | 73 | 4-F | -CO- | 5-F |
| 32 | 4-F | -SO ₂ - | 7-F | 74 | 4-F | -SO ₂ - | 5-F |
| 33 | 4-F | -CH ₂ - | 7-F | 75 | 4-F | -CH ₂ - | 5-F |
| 34 | 5-CH ₃ | -CO- | 7-F | 76 | 5-CH ₃ | -CO- | 5-F |
| 35 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 7-F | 77 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | 5-F |
| 36 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 7-F | 78 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | 5-F |
| 37 | 5-Cl | -CO- | 7-F | 79 | 5-Cl | -CO- | 5-F |
| 38 | 5-Cl | -SO ₂ - | 7-F | 80 | 5-Cl | -SO ₂ - | 5-F |
| 39 | 5-Cl | -CH ₂ - | 7-F | 81 | 5-Cl | -CH ₂ - | 5-F |
| 40 | 5-F | -CO- | 7-F | 82 | 5-F | -CO- | 5-F |
| 41 | 5-F | -SO ₂ - | 7-F | 83 | 5-F | -SO ₂ - | 5-F |
| 42 | 5-F | -CH ₂ - | 7-F | 84 | 5-F | -CH ₂ - | 5-F |

表35



| No. | R ² | E | R ⁵ | No. | R ² | E | R ⁵ |
|-----|-------------------|--------------------|-----------------|-----|-------------------|--------------------|---------------------------------|
| 1 | H | -CO- | CH ₃ | 22 | H | -CO- | CH ₂ CH ₃ |
| 2 | H | -SO ₂ - | CH ₃ | 23 | H | -SO ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 3 | H | -CH ₂ - | CH ₃ | 24 | H | -CH ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 4 | 4-CH ₃ | -CO- | CH ₃ | 25 | 4-CH ₃ | -CO- | CH ₂ CH ₃ |
| 5 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | CH ₃ | 26 | 4-CH ₃ | -SO ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 6 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | CH ₃ | 27 | 4-CH ₃ | -CH ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 7 | 4-Cl | -CO- | CH ₃ | 28 | 4-Cl | -CO- | CH ₂ CH ₃ |
| 8 | 4-Cl | -SO ₂ - | CH ₃ | 29 | 4-Cl | -SO ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 9 | 4-Cl | -CH ₂ - | CH ₃ | 30 | 4-Cl | -CH ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 10 | 4-F | -CO- | CH ₃ | 31 | 4-F | -CO- | CH ₂ CH ₃ |
| 11 | 4-F | -SO ₂ - | CH ₃ | 32 | 4-F | -SO ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 12 | 4-F | -CH ₂ - | CH ₃ | 33 | 4-F | -CH ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 13 | 5-CH ₃ | -CO- | CH ₃ | 34 | 5-CH ₃ | -CO- | CH ₂ CH ₃ |
| 14 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | CH ₃ | 35 | 5-CH ₃ | -SO ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 15 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | CH ₃ | 36 | 5-CH ₃ | -CH ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 16 | 5-Cl | -CO- | CH ₃ | 37 | 5-Cl | -CO- | CH ₂ CH ₃ |
| 17 | 5-Cl | -SO ₂ - | CH ₃ | 38 | 5-Cl | -SO ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 18 | 5-Cl | -CH ₂ - | CH ₃ | 39 | 5-Cl | -CH ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 19 | 5-F | -CO- | CH ₃ | 40 | 5-F | -CO- | CH ₂ CH ₃ |
| 20 | 5-F | -SO ₂ - | CH ₃ | 41 | 5-F | -SO ₂ - | CH ₂ CH ₃ |
| 21 | 5-F | -CH ₂ - | CH ₃ | 42 | 5-F | -CH ₂ - | CH ₂ CH ₃ |

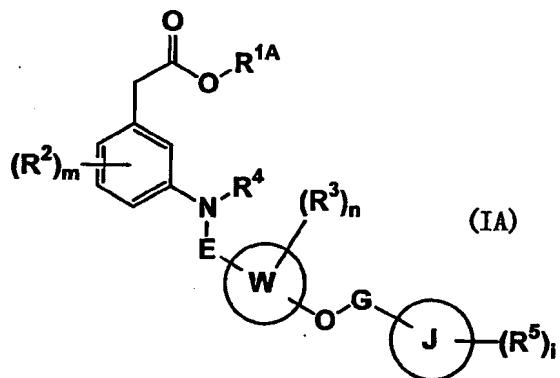
本発明の化合物は、D P受容体に対して特異的に結合し、他のプロスタグランジン受容体に対する結合が弱い化合物である。また本発明化合物は溶解性に優れた化合物である。このような性質は医薬品として開発するにあたり重要であり、本発明化合物は大変すぐれた医薬品となる条件を持ち合わせて

5 いると考えられる [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed), Merck&Co.出版]。

[本発明化合物の製造方法]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、例えば以下に示す方法に従って製造することができる。

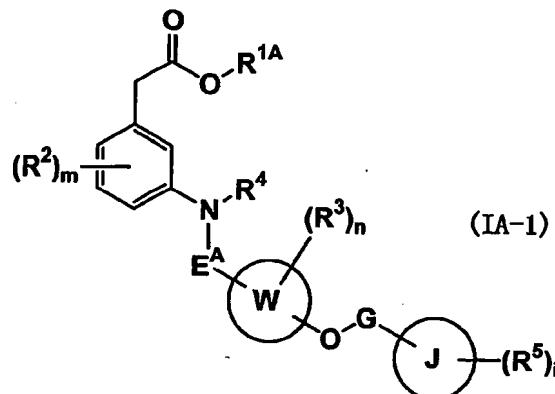
10 [I] 一般式 (I) で示される化合物のうち、R¹がC 1～4アルキル基、C 2～4アルケニルまたはベンジル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA)



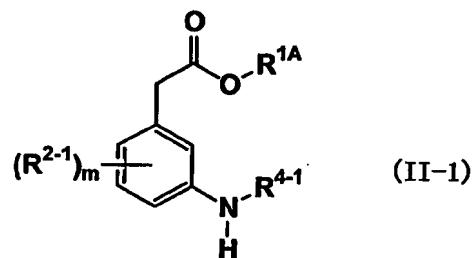
(式中、R^{1A}はC 1～4アルキル基、C 2～4アルケニルまたはベンジル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、

15 以下に示す方法によって製造することができる。

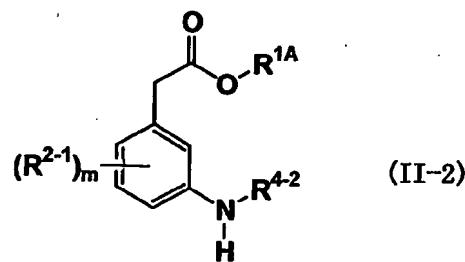
(a) 一般式 (IA) 中、Eが-C (=O) -または-S (O) ₂-を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-1)



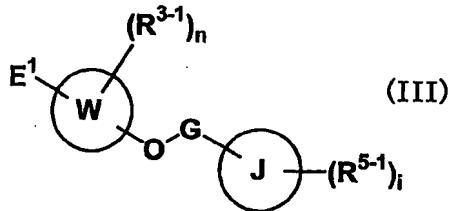
(式中、E^Aは-C(=O)または-S(O)₂-を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(II-1)



5 (式中、R²⁻¹はR²と同じ意味を表わすが、R²⁻¹によって表わされる基に含まれる水酸基、またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、R⁴⁻¹は水素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式(II-2)



10 (式中、R⁴⁻²はC1~6アルキル基またはベンジル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(III)



(式中、 E^1 は $-COOH$ または $-SO_3H$ を表わし、 R^{3-1} および R^{5-1} は、
それぞれ R^3 および R^5 と同じ意味を表わすが、 R^{3-1} および R^{5-1} によって表
わされる基に含まれる水酸基、またはアミノ基は保護が必要な場合には保護
5 されているものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示され
る化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すこと
により製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- 10 (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 締合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と $-20^{\circ}C$ ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミニン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim40^{\circ}C$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン等）中、相間移動触媒（テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリノーオクチルメチ

ルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムプロミド等の四級アンモニウム塩等) の存在下または非存在下、アルカリ水溶液(重曹水または水酸化ナトリウム水溶液等)を用いて酸ハライドと0~40°Cで反応させることにより行なうこともできる。

5 (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トシリクロライド、メシリクロライド等)、10 または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0~40°Cで反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと0~40°Cで反応させることにより行なわれる。

15 (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、20 1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、0~40°Cで反応させることにより行なわれる。

25 これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

水酸基またはアミノ基の保護基の脱保護反応は公知であり、例えば

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- 5 (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いる脱保護反応、
- (6) 有機金属を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。
- 15 (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。
- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、25 酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム－炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネニッケル等）の存在下、

常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

5 (4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

10 (5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、0～40℃の温度で行なわれる。

15 (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

20 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル（MOM）基、1-エトキシエチル（EE）基、メトキシエトキシメチル（MEM）基、2-テトラヒドロピラニル（THP）基、トリメチルシリル（TMS）基、トリエチルシリル（TES）基、t-ブチルジメチルシリル（TBDMS）基、t-ブチルジフェニルシリル（TBDPS）基、アセチル（Ac）基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル（Bn）基、p-メ

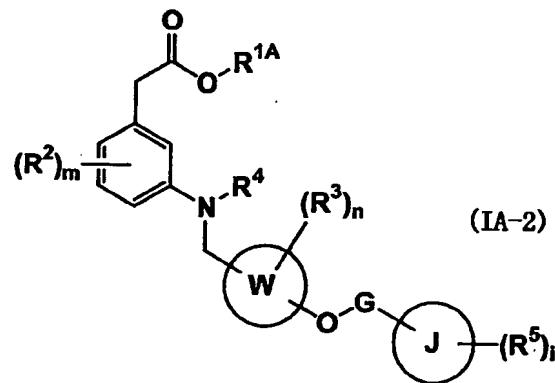
トキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (A l l o c) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (T r o c) 基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (A l l o c) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル (B p o c) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (B n) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (B O M) 基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (S E M) 基等が挙げられる。

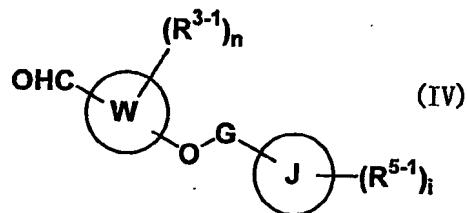
水酸基およびアミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

当業者には容易に理解できることはあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

15 (b) 一般式 (IA) 中、E が $-\text{CH}_2-$ を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-2)



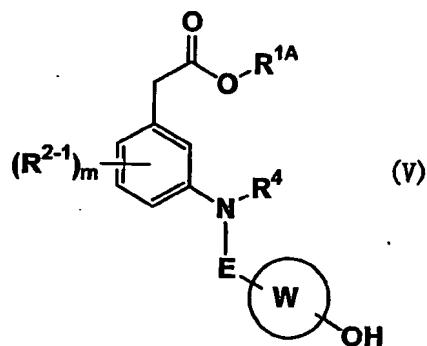
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II-1) または一般式 (II-2) で示される化合物と、一般式 (IV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、還元的アミノ化反応に付すことによって製造することができる。

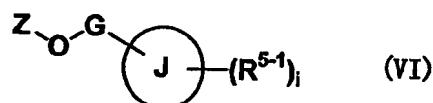
還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロエタン、
 5 ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

(c) さらに、一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (V)



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (VI)

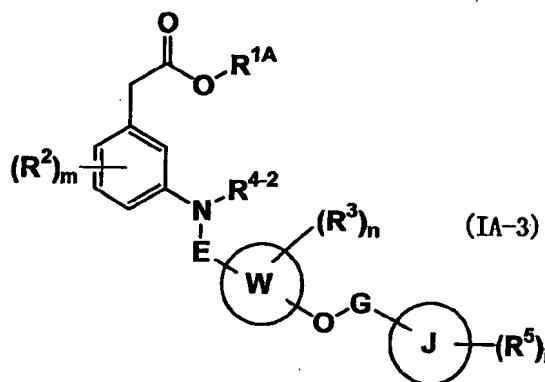


(式中、Zは脱離基または水素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエーテル化反応に付すことによっても製造することができる。

エーテル化反応は公知であり、Zが脱離基である一般式 (VI) で示される化合物を用いる場合は、例えば、有機溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル *t*-ブチル エーテル等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）、炭酸塩（炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）もしくはアルカリ金属の水素化物（水素化ナトリウム、水素化カリウム等）またはその水溶液あるいはこれらの混合物存在下、0℃～還流温度で反応させることにより行われる。

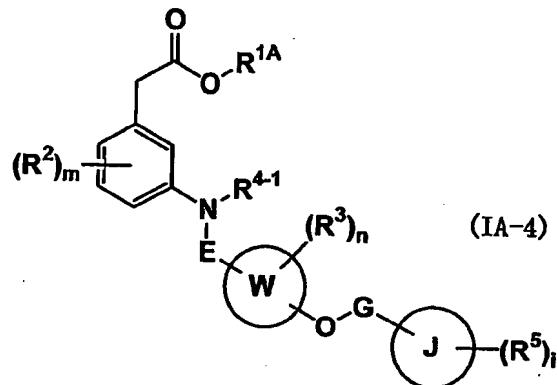
5 Zが水素原子である一般式 (VI) で示される化合物を用いる場合は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン、1, 1' - アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) 等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等）の存在下、0～60℃で行われる。

10 (d) また、R⁴がR⁴⁻²を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-3)



20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、

一般式 (IA-4)



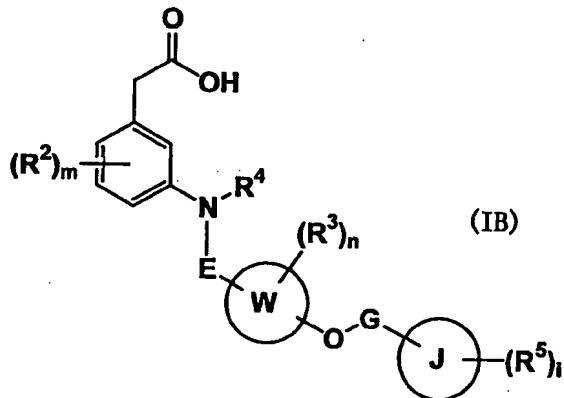
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、N-アルキル化反応に付すことによっても製造することができる。

5 N-アルキル化反応は公知であり、例えば有機溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、炭酸塩（例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）存在下、ハロゲン化（C1～6）アルキルまたはハロゲン化ベンジルを用いて、0～40℃で反応させることによって行われる。

また、一般式 (IA-4) 中、Eが $-SO_2-$ である化合物の場合は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン、1, 1' -アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) 等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等）の存在下、(C1～6) アルキルアルコールまたはベンジルアルコールを用いて、0～60℃でも行われる。

20 [II] 一般式 (I) で示される化合物のうち、R¹が水素原子を表わす化合物、

すなわち、一般式 (IB)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IA) で示される化合物をカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて水酸基またはアミノ基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

カルボキシル基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- 10 (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等) 、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0 ~ 40 °C の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、20 クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (酢酸、

トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルソル酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素/酢酸等)中、0~100°Cの温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200°Cの温度で行なわれる。

(4) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるかまたは超音波をかけないで、0~40°Cの温度で行なわれる

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

水酸基またはアミノ基の保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる

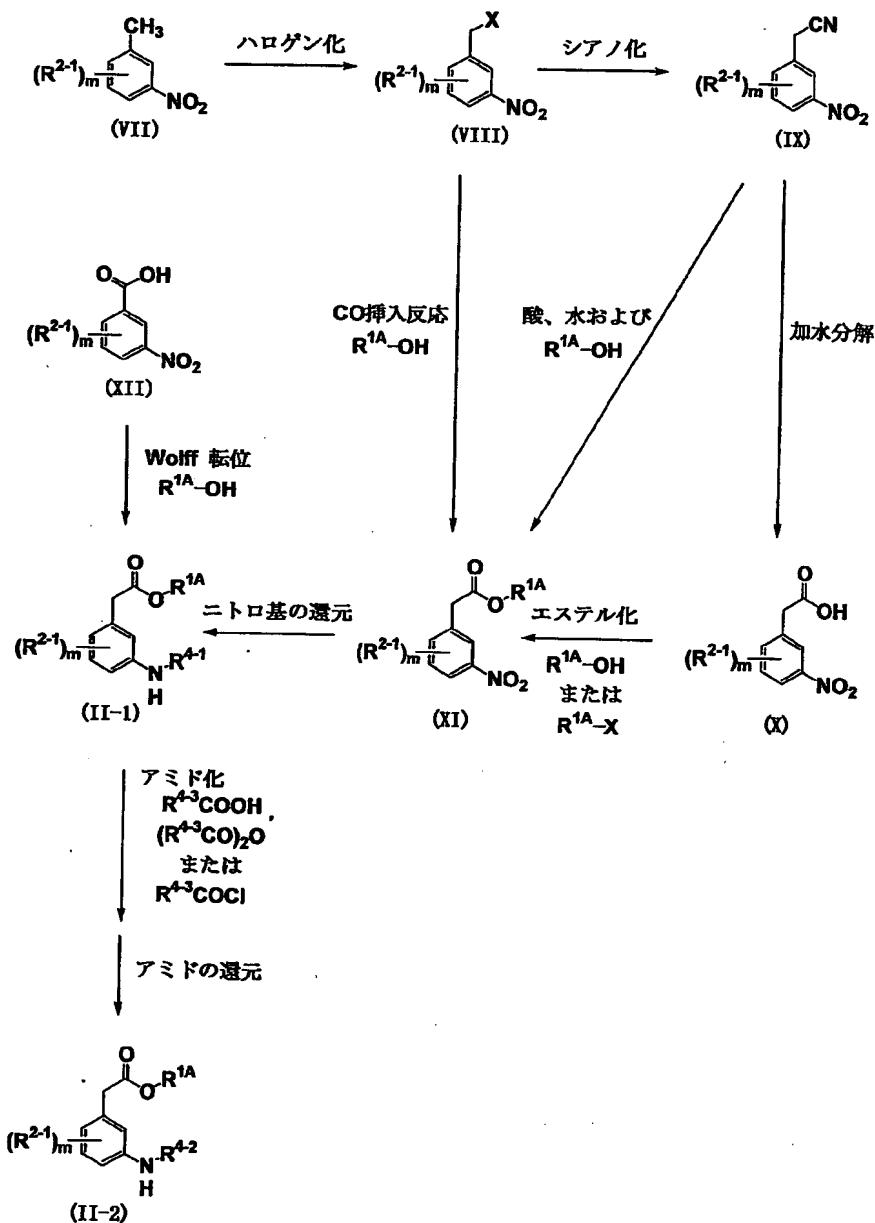
一般式(II-1)、(II-2)、(III)、(IV)、(V)および(VI)で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

例えば、一般式(II-1)および(II-2)で示される化合物は、以下の反応工程式1で示される方法により製造することができる。

反応工程式中、Xはハロゲン原子を表わし、R⁴⁻³は水素原子、C1~5ア

ルキル基またはフェニル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

反応工程式 1



反応工程式 1 中、出発原料として用いる一般式 (VII) および (XII) で示

される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[本発明化合物の薬理活性]

10 以下にD P受容体に対する本発明化合物の作用を評価した実験例について説明する。測定方法については、例えば、WO96/23066号明細書に記載されているが、本発明者らは簡便で精度良くD P受容体に対する被検物質の作用を測定するため、種々の改良を加えた。具体的には、以下の実験例に示すように、ヒトD P受容体を安定的に発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて行った。

(i) プロスタノイドD P受容体発現細胞を用いたリガンド結合実験

ヒトD P受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を培養し、一般的な方法にしたがって膜画分を調製した。

20 ポリエチレン製チューブに調製した膜画分 50 μ L (膜蛋白質量: 40 ~ 150 μ g), アッセイ緩衝液 (1 mmol/L EDTA, 5 mmol/L Mg²⁺ および 10 mmol/L Mn²⁺ を含む 25 mmol/L HEPES -NaOH, pH 7.4) 100 μ L, 媒体 (dimethylsulfoxide、DMSO) または本発明化合物 1 μ L (DMSOの終濃度: 0.5%) および 10 nmol/L [³H]-PGD₂を 50 μ L (終濃度: 2.5 nmol/L) を入れ室温でインキュベーションした。非特異的結合群では媒体の代わりに 2 mmol/L の PGD₂を添加した (PGD₂の終濃度: 10 μ mol/L)。20分後、チ

5 ューブに 1 mL の氷冷した洗浄用緩衝液 (0.01% ウシ血清アルブミン (B S A) および 100 mmol/L NaCl を含む 10 mmol/L Tris-HC 1 緩衝液, pH 7.4) を添加して反応を停止させた。直ちに減圧下吸引ろ過して膜画分をガラス纖維ろ紙 (GF/B) 上にトラップした。ガラス纖維ろ紙 上の膜画分を洗浄用緩衝液約 2 mL で 1 回洗浄後、ガラス纖維ろ紙を乾燥させた。乾燥させたガラス纖維ろ紙をガラスバイアルに入れ、液体シンチレーションカクテルを添加後、放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

10 $[^3\text{H}]\text{-PGD}_2$ の DP 受容体への特異的結合量は、非特異的結合群以外の 群の放射活性から非特異的結合群の放射活性を差し引いて算出した。媒体群 および本発明化合物群における $[^3\text{H}]\text{-PGD}_2$ の特異的結合量から本発明化 合物による阻害率を算出し、推定された IC₅₀ 値 (媒体群における特異的結 合量を 50% 阻害するのに要する本発明化合物の濃度) から下式に従い K_i 値 (本発明化合物の解離定数) を算出した。

$$15 \quad K_i = IC_{50} / (1 + ([L]^* / K_d))$$

$[L]^*$: $[^3\text{H}]\text{-PGD}_2$ の濃度 (2.5 nmol/L) 、

K_d : $[^3\text{H}]\text{-PGD}_2$ の解離定数

なお、 $[^3\text{H}]\text{-PGD}_2$ の K_d 値は、前記の方法に準じて、種々濃度の $[^3\text{H}]\text{-PGD}_2$ 添加時の特異的結合量を算出し、非線形回帰分析より推定した。

20 上記の測定結果から、本発明化合物は 10 $\mu\text{mol/L}$ 以下の K_i 値で、DP 受容体に対して強く結合することがわかった。

(ii) プロスタノイド DP 受容体発現細胞を用いた DP 受容体拮抗活性の測定

ヒト DP 受容体を安定的に発現させた CHO 細胞を調製し、24 ウェル培 養プレートに 1×10^5 cells/ウェルの細胞密度で播種し、5% CO₂、37°C 25 で 2 日間培養した。各ウェルを MEM (minimum essential medium) 500 μL で洗浄後、2 $\mu\text{mol/L}$ のジクロフェナックを含む MEM を 500 μL

添加し37°Cで10分間インキュベーションした。上清を吸引して除去した後、1mmol/L 3-イソブチル-1-メチルキサンチン (3-isobutyl-1-methylxanthine) 2μmol/L ジクロフェナックおよび1%BSAを含むMEM (アッセイメディウム) 450μLを加え、37°Cで10分間インキュベーションした。PGD₂と媒体を含むアッセイメディウム、またはPGD₂と本発明化合物を含むアッセイメディウム50μL (PGD₂の終濃度: 10nmol/L) を添加して反応を開始し、37°Cでインキュベーションした。10分後、氷冷したトリクロロ酢酸 (TCA) (10%w/v) 500μLを添加して反応を停止させた。この反応液を1回凍結 (-80°C) 、融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはがし、13,000 rpmで3分間遠心した。上清を採取し、上清中のcAMP濃度をcAMPアッセイ・キット (cAMP assay kit) (Amersham 社製) を用いてラジオイムノアッセイ (radioimmunoassay) 法で測定した。すなわち、上記で得られた上清125μLに [¹²⁵I]cAMPアッセイ・キットの緩衝液を加え500μLとし、これを0.5mmol/L トリー-*n*-オクチルアミン (tri-*n*-octylamine) のクロロホルム溶液1mLと混和し、クロロホルム層にTCAを抽出したのち、水層をサンプルとして [¹²⁵I]cAMPアッセイ・キットに記載されている方法に順じてサンプル中のcAMP量を定量した。

本発明化合物のDP受容体拮抗作用の強度は、PGD₂がサブマキシマム (submaximum) なcAMP産生作用を示す10nmol/LにおけるcAMP産生量に対する抑制率からIC₅₀値 (本発明化合物非存在下におけるcAMP産生量を50%阻害するのに要する本発明化合物の濃度) として算出した。

上記の測定結果から、本発明化合物は10μmol/L以下のIC₅₀値で、
25 DP受容体に対して強く拮抗することがわかった。

[毒性]

一般式（I）で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

産業上の利用可能性

5 [医薬品への適用]

一般式（I）で示される本発明化合物は、DP受容体に結合し、拮抗するため、DP受容体活性化による疾患、例えばアレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナ

10 フィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば白内

15 障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

20

また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、DP受容体以外に対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

一般式（I）で示される本発明化合物は、

25 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または

3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にし

て投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される本発明化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

10 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

一般式（I）で示される本発明化合物のアレルギー性鼻炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、

15 例えば、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサンA2受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ステロイド剤、 α アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、一酸化窒素合成酵素阻害剤等が挙げられる。

一般式（I）で示される本発明化合物のアレルギー性結膜炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗剤、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、ステロイド剤、一酸化窒素合成酵素阻害剤等が挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、
25 塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、
塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベボタ

スチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフルエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

5 メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザナラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

10 トロンボキサンA₂受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

15 ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、プランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

20 ステロイド剤としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロドン、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、

プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ペクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネット、モメタゾンフランカルボネット、プラスティロンスルホネット、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレブタネット、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネット等が挙げられる。

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキソフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

20 抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート (UK-112166) 等が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネット配合、ジフルニサル、
25 インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナト

リウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、イ
ンドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、
アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イ
ブプロフェンピコノール、ナブロキセン、フルルビプロフェン、フルルビブ

5 ロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チア
プロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリ
ウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム
酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾ
ン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカ
10 ム、ナバゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エ
モルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、
ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸
ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

プロスタグラジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体

15 アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、
PGD受容体（DP、CRTTH2）、PGF受容体（FP）、PGI受容体
(IP)、TX受容体（TP）等が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

20 他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

また、一般式（I）で示される化合物の予防および/または治療効果を補
完および/または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、
現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明で用いる一般式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩、

25 または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用
いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与され

る。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、

5 1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、点鼻剤、点眼剤または軟膏剤）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

一般式(I)で示される化合物またはそれらの非毒性塩、または一般式(I)で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

15 経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グ

20 ルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸の

25 ような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

10 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および/または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配

合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

5 非経口投与のための点眼剤の剤形としては、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、点眼液の場合には、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）などを必要に応じて適宜選択して調製される。

これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。

10 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

15 これらの吸入剤は公知の方法に準じて調製される。

20 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

25 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使

用される。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏剤、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

5

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の
10 溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。
NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

参考例1：N-ホルミル-2-フルオロアニリン

15 アルゴンガス雰囲気下、0℃で無水酢酸(15.5mL)にギ酸(6.1mL)を滴下し、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、テトラヒドロフラン(THF；10mL)で希釈した。希釈液に2-フルオロアニリン(5.56g)のTHF(20mL)溶液を室温で加え、室温で1時間攪拌した。
反応混合物を濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。
20 得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.70 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

参考例2：N-メチル-2-フルオロアニリン

25 アルゴンガス雰囲気下、参考例1で製造した化合物の無水THF(25mL)溶液に0℃でボラン・テトラヒドロフラン錯体(1M THF溶液；12.5mL)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、氷

浴中、メタノール (30 mL) および4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (10 mL) を加え、60°Cで1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト (商品名) でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に混合溶媒 (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) を加え、シリカゲル上ろ過した。溶出液を濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (6.45 g) を得た。

TLC : Rf 0.85 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.00-6.91 (m, 2H), 6.80-6.55 (m, 2H), 3.90 (br.s, 1H), 2.82 (s,

10 3H)。

参考例3 : (2S) - 3 - (N - (2 - フルオロフェニル) - N - メチルアミノ) - 1, 2 - プロパンジオール

アルゴンガス雰囲気下、参考例2で製造した化合物 (1.24 g)、(R) - (+) 15 - グリシドール (1.11 g、アルドリッチ社製、98%ee) およびエタノール (1 mL) の混合物を50°Cで12時間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

20

参考例4 : (2S) - 2 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサン

参考例3で製造した化合物の無水ジメチルホルムアミド (DMF; 10 mL) 溶液に、水浴中、カリウムt-ブロトキシド (1.68 g) を加え、80°Cで3 25 時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト (商品

名) でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.55 g, 97.6% e e) を得た。

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

5 NMR (CDCl_3) : δ 7.90-6.79 (m, 2H), 6.70-6.60 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 13.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 13.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 11.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.86 (s, 3H)。

本標題化合物の光学純度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を
10 用いて決定した。

使用したカラム : CHIRALCEL OD (ダイセル化学工業 (株))、 $0.46 \text{ cm} \phi$
 $\times 25 \text{ cm}$ 、

使用した流速 : 1 mL/分、

使用した溶媒 : ヘキサン : 2-プロパノール = 93 : 7、

15 使用した検出波長 : 254 nm、

保持時間 : 30.70 分、

使用した温度 : 24°C。

参考例 5 : (2S) - 2-メシリオキシメチル - 4-メチル - 3, 4-ジヒ
20 ドロ - 2H - 1, 4-ベンゾオキサジン

参考例 4 で製造した化合物 (20 g) のトルエン (80 mL) 溶液に、トリエチルアミン (23 mL) を加え、5°C に冷却後、メタンスルホニルクロライド (9.5 mL) を滴下し、5°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト (商品名) でろ過した。ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、
25

精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 6.88 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.75-6.65 (m, 2H),
4.54 (m, 1H), 4.40 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J =
5 11.7, 6.3 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.88 (s, 3H)。

参考例 6 : 4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) 安息香酸メチルエステル

参考例 5 で製造した化合物および 4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

10 (23.2 g) DMF (200 mL) 溶液に、室温で炭酸カリウム (38.3 g) を加え、80°Cで15時間攪拌した。反応混合物を水に加え、混合溶媒 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) で抽出した。有機層を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト (商品名) でろ過した。ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する
15 標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94-6.79 (m, 2H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.9, 20 4.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H)。

参考例 7 : 4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) 安息香酸

25 参考例 6 で製造した化合物をメタノール (150 mL) および THF (150 mL) に溶解し、室温で 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を

加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を水に加え、混合溶媒（酢酸エチル：ヘキサン=1:2）で洗浄した。水層を2N塩酸（260mL）で酸性にし、生じた結晶をろ取した。ろ取物を水で洗浄した後、減圧下2日間乾燥することにより、以下の物性値を有する標題化合物（39g）を得た。

5 TLC: Rf 0.13 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

参考例8: 4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルクロライド

アルゴンガス雰囲気下、参考例7で製造した化合物（5g）のジメトキシエタン（21mL）溶液にオギザリルクロライド（2.75mL）を加え、40°Cで1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（4.7g）を得た。

NMR (CDCl₃): δ 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.16-6.95 (m, 4H), 5.07-4.96 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 12.9, 2.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 12.9, 10.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H)。

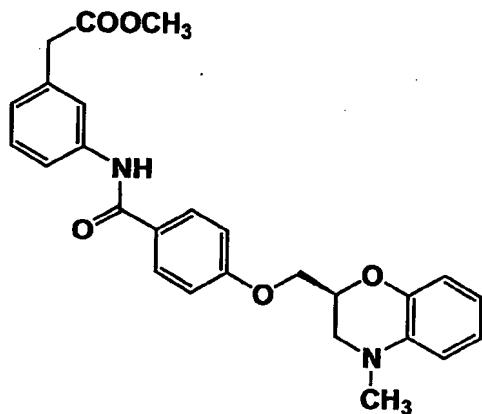
参考例9: 3-アミノフェニル酢酸メチルエステル

アルゴン雰囲気下、メタノール（20mL）を-10°Cに冷却し、塩化チオニル（4.31mL）および3-アミノフェニル酢酸（3.00g）のメタノール溶液（25mL）を滴下し、-10~0°Cにて1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:1）にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物（3.90g）を得た。

TLC: Rf 0.43 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)；

NMR (CDCl₃) : δ 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69-6.57 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (s, 2H)。

実施例1 : 3-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸メチルエステル



アルゴン雰囲気下、参考例9で製造した化合物 (165 mg) の塩化メチレン溶液 (2 mL) にピリジン (161 μl) を加え、氷冷下参考例8で製造した化合物 (350 mg) の塩化メチレン溶液 (2.5 mL) を滴下して0℃にて15分間攪拌した。反応混合物にメタノールと水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物 (447 mg)を得た。

15 TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例1 (1) ~ 1 (15)

参考例9で製造した化合物の代わりに相当するアミンを用いて、実施例1と同様の操作をして以下の化合物を得た。

実施例1 (1) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-クロロフェニル酢酸メチルエステル

5 TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10-6.98 (m, 3H), 6.94-6.80 (m, 2H), 6.78-6.66 (m, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

10

実施例1 (2) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-メチルフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.15 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.93-6.81 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

20

実施例1 (3) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-メチルフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.17 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7) ;

25 NMR (CDCl₃) : δ 7.89 (brs, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m,

1H), 4.30 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

5 実施例1 (4) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-5-メチルフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.68 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

15 実施例1 (5) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-クロロフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : トルエン = 1 : 9) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.50 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

25 実施例1 (6) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)

-4-ヒドロキシフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H),
7.08-7.00 (m, 4H), 6.96-6.80 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.305 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (s, 2H),
3.40 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H)。実施例 1 (7) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-
2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)

10 -4-メトキシフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.50-8.42 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06-6.96 (m, 3H),
6.92-6.81 (m, 3H), 6.76-6.68 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz,
1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.40 (dd,
15 J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。実施例 1 (8) : 5-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-
2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)
-2-クロロフェニル酢酸メチルエステル

20 TLC : Rf 0.61 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H),
7.54 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 2H),
6.93-6.80 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz,
1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 11.7, 6.3
Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

25

実施例1 (9) : 5-((4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-メトキシ-3-メチルフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J=9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.40 (dd, J=11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

10

実施例1 (10) : 5-((4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.21 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 8.66-8.58 (m, 1H), 7.81 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.93-6.80 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J=9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (dd, J=11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

20

実施例1 (11) : 3-((4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-5-フェノキシメチルフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.59 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) ;

25

実施例1 (12) : 5-((4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-

—2H—1, 4—ベンゾオキサジン—2—イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)

—4—クロロ—2—フルオロフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.71 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H),

5 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.76-6.64 (m, 2H),

4.72-4.62 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.73

(s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

実施例1 (13) : 5—(4—((2S)—4—メチル—3, 4—ジヒドロ

10 —2H—1, 4—ベンゾオキサジン—2—イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)

—2—フルオロフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.10-

6.98 (m, 3H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.75-6.65 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J =

15 9.6, 5.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.40 (dd, J

= 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

実施例1 (14) : 3—(4—((2S)—4—メチル—3, 4—ジヒドロ

—2H—1, 4—ベンゾオキサジン—2—イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)

20 —5—フルオロフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.21 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.20 (s,

1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92-6.75 (m, 3H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m,

1H), 4.29 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62

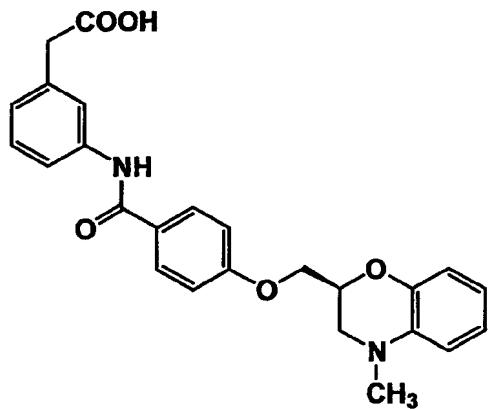
25 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

実施例1 (15) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-5-メトキシメチルフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.08-6.97 (m, 3H), 6.93-6.80 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.44-3.33 (m, 4H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

10 実施例2 : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸



15 実施例1で製造した化合物 (224 mg) をテトラヒドロフラン (2.5mL) とメタノール (2.5mL) の混合溶媒に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液 (2mL) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄した。水層に1N塩酸水溶液を加えて酸性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:1～酢酸エチル：メタノール=10:1）にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物（123mg）を得た。

TLC: Rf 0.52 (酢酸エチル：メタノール=19:1) ;

5 NMR (CDCl₃): δ 7.90-7.78 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.91-6.82 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.27 (dd, J=9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.38 (dd, J=11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J=11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H).

10 実施例2 (1)～2 (15)

実施例1 (1)～1 (15)で製造した化合物を用いて、実施例2と同様の操作をして、以下の化合物を得た。

実施例2 (1) : 3-(4-(2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-15
2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)
-4-クロロフェニル酢酸

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム：メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl₃): δ 8.53 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 2H),
7.37 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.08-6.98 (m, 3H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H),
20 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J=9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=9.6, 6.3 Hz, 1H),
3.69 (s, 2H), 3.40 (dd, J=12.0, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=12.0, 6.9 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

実施例2 (2) : 3-(4-(2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-25
2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)
-2-メチルフェニル酢酸

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92-6.80 (m,

2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.19 (dd,

5 J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

実施例2 (3) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)

10 -4-メチルフェニル酢酸

TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 3H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H),

15 3.40 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

実施例2 (4) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)

20 -5-メチルフェニル酢酸

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92-6.81 (m, 3H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.39 (dd, J

25 = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

実施例2 (5) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-クロロフェニル酢酸

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.00 (m, 3H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

10

実施例2 (6) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル酢酸

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.08-6.97 (m, 4H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

20 実施例2 (7) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-メトキシフェニル酢酸

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.51-8.44 (m, 2H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06-6.97 (m, 3H),

25 6.92-6.82 (m, 3H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7

Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 11.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

実施例2 (8) : 5-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)

5 -2-クロロフェニル酢酸

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.86-7.76 (m, 3H), 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.94-6.80 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.9, 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.39 (dd, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz, 1H),

10 2.91 (s, 3H)。

実施例2 (9) : 5-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)

15 -2-メトキシ-3-メチルフェニル酢酸

TLC : Rf 0.70 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94-6.82 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 9.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.9, 6.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.40 (dd, $J = 11.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 11.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

実施例2 (10) : 5-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)

25 -2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル酢酸

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H),
 7.20-7.14 (m, 1H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H),
 4.71-4.61 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H),
 3.65 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 2.91 (s,
 5 3H), 2.28 (s, 3H).

実施例2 (1 1) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-
 -2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)
 -5-フェノキシメチルフェニル酢酸

10 TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.34-
 7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05-6.92 (m, 5H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.74-6.66 (m, 2H),
 5.07 (s, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.9, 6.6
 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H),
 15 2.91 (s, 3H).

実施例2 (1 2) : 5-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-
 -2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)
 -4-クロロ-2-フルオロフェニル酢酸

20 TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H),
 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.75-6.66 (m,
 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz,
 1H), 3.75 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H),
 25 2.91 (s, 3H).

実施例2(13) : 5-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-フルオロフェニル酢酸

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93-6.81 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

10

実施例2(14) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-5-フルオロフェニル酢酸

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.86-7.77 (m, 3H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92-6.76 (m, 3H), 6.74-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

20 実施例2(15) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-5-メトキシメチルフェニル酢酸

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR (CDCl₃) : δ 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.07-6.97 (m, 3H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.44-

3.36 (m, 4H), 3.27 (dd, $J = 11.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

参考例 10 : 3 - (N-エチルアミノ) フェニル酢酸メチルエステル

アルゴン雰囲気下、参考例 9 で製造した化合物 (820 mg) の塩化メチ
 5 レン溶液 (5 mL) にピリジン (802 μ l) と無水酢酸 (517 μ l) を
 加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて
 抽出した。有機層を塩酸および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウム
 にて乾燥した。溶媒を留去して、粗アセチル体を得た。

アルゴン雰囲気下、粗アセチル体の無水 THF 溶液 (3 mL) を氷冷し、
 10 ボラン・ジメチルスルフィド錯体 (2M THF 溶液; 4.97 mL) を滴下し、
 室温にて 1 時間、60°C にて 15 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、メタ
 ノールと塩化水素/ジオキサンを加え、60°C にて 30 分間攪拌した。反応
 混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し、酢酸エチルにて抽出し
 た。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶
 15 媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ
 ン:酢酸エチル = 8 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物
 (320 mg) を得た。

TLC : Rf 0.49 (ヘキサン:酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR ($CDCl_3$) : δ 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.55-6.48 (m,
 20 2H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

実施例 3 : 3 - (N - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ -
 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - N -
 エチルアミノ) フェニル酢酸メチルエステル

25 参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 10 で製造した化合物を用い
 て、実施例 1 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 3 (1) : 3 - (N - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - N - メチルアミノ) フェニル酢酸メチルエステル

参考例 9 で製造した化合物の代わりに 3 - (N - メチルアミノ) フェニル酢酸メチルエステルを用いて、実施例 1 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

10

実施例 4 : 3 - (N - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - N - エチルアミノ) フェニル酢酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 3 で製造した化合物を用いて、
15 実施例 2 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.30-7.18 (m, 3H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.92-6.66 (m, 7H), 4.54 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.8, 7.5 Hz, 1H), 3.99 (dq, J = 2.4, 7.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 11.7, 7.8 Hz, 20 1H), 2.86 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 4 (1) : 3 - (N - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル) - N - メチルアミノ) フェニル酢酸

25 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 3 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を

得た。

TLC : Rf 0.49 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.29-7.20 (m, 4H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.91-6.69 (m, 6H), 4.55 (m,

1H), 4.28 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H),

5 3.43 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 11.4, 7.2 Hz, 1H), 2.86 (s,

3H)。

実施例 5 : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルア

10 ミノ)フェニル酢酸メチルエステル

参考例 8 で製造した化合物の代わりに 2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルクロライドを用いて、実施例 1 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

15 TLC : Rf 0.14 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.60-7.38 (m, 4H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 4H), 6.74-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

20

実施例 5 (1) ~ 5 (14)

参考例 8 で製造した化合物の代わりにそれに相当する化合物、および参考例 9 で製造した化合物またはそれに相当する化合物を用いて、実施例 5 と同様の操作をして、以下に示す化合物を得た。

25

実施例 5 (1) : 3-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,4-

—ジヒドロ—2H—1, 4—ベンゾオキサジン—2—イルメトキシ) ベンゾ
イルアミノ) フェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.33 (t,

5 J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99-6.81 (m, 3H),
6.76-6.66 (m, 2H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J =
9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd,
J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H).

10 実施例 5 (2) : 3—(2—メチル—4—((2S)—4—メチル—3, 4
—ジヒドロ—2H—1, 4—ベンゾオキサジン—2—イルメトキシ) ベンゾ
イルアミノ) —2—メチルフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.80-7.70 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H),

15 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92-6.78 (m, 4H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H),
4.26 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.69 (s,
3H), 3.39 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H),
2.53 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

20 実施例 5 (3) : 3—(2—メチル—4—((2S)—4—メチル—3, 4
—ジヒドロ—2H—1, 4—ベンゾオキサジン—2—イルメトキシ) ベンゾ
イルアミノ) —4—クロロフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.68 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J =

25 8.1 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 4H), 6.74-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m,
1H), 4.27 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67

(s, 2H), 3.40 (dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 11.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

実施例5 (4) : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-5-フルオロフェニル酢酸メチルエステル
 TLC : R_f 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.56-7.42 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 6.92-6.76 (m, 5H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 9.6, 5.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.39 (dd, $J = 11.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 11.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

実施例5 (5) : 5-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-フルオロフェニル酢酸メチルエステル
 TLC : R_f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.60-7.35 (m, 4H), 7.06 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.93-6.75 (m, 4H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 9.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.39 (dd, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

実施例5 (6) : 5-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-メトキシフェニル酢酸メチルエステル
 TLC : R_f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.57-7.48 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.31 (s, 1H),

6.93-6.76 (m, 5H), 6.74-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 9.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 9.9, 6.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.39 (dd, $J = 11.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.1, 6.6$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

5 実施例5 (7) : 3-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-クロロフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.68 (brs, 1H), 8.54 (brs, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10-6.80 (m, 5H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.39 (dd, $J = 12.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 12.0, 6.6$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

実施例5 (8) : 5-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-フルオロフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.07 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.98-6.80 (m, 3H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.38 (dd, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

実施例5 (9) : 5-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-メトキシフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.98-6.81 (m, 4H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H).

実施例 5 (10) : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-メチルフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.93 (brs, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.92-6.78 (m, 4H), 6.74-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

実施例 5 (11) : 5-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-クロロ-2-フルオロフェニル酢酸メチルエステル

TLC : Rf 0.70 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92-6.80 (m, 4H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

実施例5 (12) : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-5-メチルフェニル酢酸メチルエステル

5 TLC : Rf 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 7.30 (brs, 1H), 6.92-6.76 (m, 5H), 6.74-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

実施例5 (13) : 3-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-メチルフェニル酢酸メチルエステル

15 TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.00 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.93-6.81 (m, 2H), 6.75-6.67 (m, 2H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

実施例5 (14) : 3-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-5-メチルフェニル酢酸メチルエステル

25 TLC : Rf 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H),

7.36 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.99-6.81 (m, 4H), 6.76-6.67 (m, 2H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.26 (dd, $J = 9.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 9.9, 6.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.38 (dd, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

5

実施例 6 : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸

実施例 5 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をして、以下 10 の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : $R_f 0.40$ (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR ($CDCl_3$) : δ 7.62-7.40 (m, 4H), 7.33 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.92-6.76 (m, 4H), 6.74-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 9.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.39 (dd, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 1H), 15 3.25 (dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

実施例 6 (1) ~ 6 (14)

実施例 5 (1) ~ 5 (14) で製造した化合物を用いて、実施例 6 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

20

実施例 6 (1) : 3-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸

TLC : $R_f 0.29$ (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

25 NMR ($CDCl_3$) : δ 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 1.8$ Hz,

1H), 6.98-6.80 (m, 3H), 6.76-6.67 (m, 2H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

5 実施例6 (2) : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-メチルフェニル酢酸
 TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.82-7.68 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.38-7.18 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 4H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

15 実施例6 (3) : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-クロロフェニル酢酸
 TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.49 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.93-6.78 (m, 4H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

25 実施例6 (4) : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-5-フルオロフェニル酢酸

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.56-7.40 (m, 3H), 7.20 (brs, 1H), 6.93-6.75 (m, 5H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

実施例 6 (5) : 5-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-フルオロフェニル酢酸

10 TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.61 (brs, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.07 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92-6.76 (m, 4H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

15

実施例 6 (6) : 5-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-メトキシフェニル酢酸

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.58-7.39 (m, 3H), 7.34 (brs, 1H), 6.93-6.76 (m, 5H), 6.74-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

25 実施例 6 (7) : 3-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾ

イルアミノ) - 4-クロロフェニル酢酸

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.70 (brs, 1H), 8.56 (brs, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.93-6.80

5 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.18

(dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J =

11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H).

実施例 6 (8) : 5-(2-クロロ-4-(2S)-4-メチル-3, 4
10 -ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾ
イルアミノ) -2-フルオロフェニル酢酸

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m,

1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.08 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99-6.81

15 (m, 3H), 6.76-6.67 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.17

(dd, J = 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J =

11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H).

実施例 6 (9) : 5-(2-クロロ-4-(2S)-4-メチル-3, 4
20 -ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾ
イルアミノ) -2-メトキシフェニル酢酸

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4,

2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.97-6.81 (m, 4H),

25 6.75-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, J =

9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.25 (dd,

$J = 11.7, 6.6 \text{ Hz, 1H}$, 2.91 (s, 3H)。

実施例 6 (10) : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベン

5 ソイルアミノ)-4-メチルフェニル酢酸

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.04-7.86 (br, 1H), 7.53-7.42 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.92-6.76 (m, 4H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.9, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.15 (dd, $J = 9.9, 6.6 \text{ Hz}$, 1H),

10 3.66 (s, 2H), 3.39 (dd, $J = 11.7, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.7, 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

実施例 6 (11) : 5-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベン

15 ソイルアミノ)-4-クロロ-2-フルオロフェニル酢酸

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.54-8.43 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.92-6.80 (m, 4H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.9, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.15 (dd, $J = 9.9, 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.38

20 (dd, $J = 11.7, 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.25 (dd, $J = 11.7, 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。

実施例 6 (12) : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベン

ソイルアミノ)-5-メチルフェニル酢酸

25 TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.48-7.28 (m, 4H), 6.92-6.76 (m, 5H), 6.74-6.66 (m,

2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

5 実施例6 (13) : 3-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-メチルフェニル酢酸

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.02 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1

10 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.93-6.81 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

15 実施例6 (14) : 3-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-5-メチルフェニル酢酸

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H),

20 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98-6.81 (m, 4H), 6.75-6.67 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

参考例11 : 2-メトキシ-5-ニトロフェニルアセトニトリル

25 2-メトキシ-5-ニトロベンジルプロミド (9.84 mg) のジメチルスルホキシド溶液 (5 mL) にシアノ化ナトリウム (2.16 mg) を加え、8

0°Cにて10分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

5 TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7)。

参考例 1 2 : 2-メトキシ-5-ニトロフェニル酢酸エチルエステル

参考例 1 1 で製造した化合物に濃硫酸 (10 mL)、水 (10 mL)、エタノール (10 mL) およびジメトキシエタン (10 mL) を加え、一晩還流した。反応混合物を水と酢酸エチルにて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物 (500 mg)を得た。

TLC : Rf 0.44 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7) ;

15 NMR (CDCl_3) : δ 8.21 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

参考例 1 3 : 2-メトキシ-5-アミノフェニル酢酸エチルエステル

20 アルゴン雰囲気下、参考例 1 2 で製造した化合物 (250 mg) を酢酸エチル (3 mL)、メタノール (3 mL) および THF (3 mL) の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム炭素 (65 mg) を加え、水素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) を通してろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (90 mg)を得た。

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1)。

参考例 14 : 2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル酢酸エチルエステル

参考例 12 で製造した化合物 (250 mg) の塩化メチレン溶液 (4 mL)

5 に、-15°C にて三臭化ホウ素 (1 M 塩化メチレン溶液 ; 3.1 mL) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物

10 (100 mg) を得た。

TLC : Rf 0.49 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.88 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

参考例 15 : 2-ヒドロキシ-5-アミノフェニル酢酸エチルエステル

参考例 12 で製造した化合物の代わりに参考例 14 で製造した化合物を用いて、参考例 13 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

20 TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 7 : 5-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,

25 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイルアミノ)-2-メトキシフェニル酢酸エチルエステル

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 1 3 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.08-5.80 (m, 5H), 6.75-6.65 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.36-4.05 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 7 (1) : 5 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイルアミノ) - 2 - ヒドロキシフェニル酢酸エチルエステル

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 1 5 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.68 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1)。

15

実施例 8 : 5 - (4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンゾイルアミノ) - 2 - メトキシフェニル酢酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 7 で製造した化合物を用いて、
20 実施例 2 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94-6.80 (m, 3H), 6.75-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

実施例 8 (1) : 5-(4-(2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-ヒドロキシフェニル酢酸

5 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 7 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.86-7.72 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.04-

10 6.92 (m, 2H), 6.92-6.78 (m, 3H), 6.74-6.64 (m, 2H), 4.70-4.56 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.89 (s, 3H)。

参考例 16 : 2-メチル-5-ニトロフェニル酢酸ベンジルエステル

15 アルゴン雰囲気下、2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (2.45 g) のトルエン溶液 (10 mL) にオキサリルクロリド (1.88 mL) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣を THF (25 mL) とアセトニトリル (25 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下トリメチルシリルジアゾメタン (2 M ヘキサン溶液; 12.5 mL) を加え、0°C にて 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣にベンジルアルコール (15 mL) と 2, 4, 6-トリジン (15 mL) を加え、180°C にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.4 g) を得た。

TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7)。

参考例 17 : 2-メチル-5-アミノフェニル酢酸ベンジルエステル

参考例 16 で製造した化合物 (1.4 g) を酢酸 (100 mL) と水 (10 mL) の混合溶媒に溶解し、鉄粉 (3.77 g) を加え、60°C にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、セライト (商品名) を通してろ過した。ろ液を濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.1 g) を得た。

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.24 (m, 5H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60-6.50 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.00-3.60 (br, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)。

15

実施例 9 : 5-(4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-メチルフェニル酢酸ベンジルエステル

参考例 9 で製造した化合物の代わりに参考例 17 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.19 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 7) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 5H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.74-6.66 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

実施例9 (1) ~ 9 (5)

相当する化合物を用いて、実施例9と同様の操作をして、以下の化合物を得た。

5

実施例9 (1) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-フルオロフェニル酢酸ベンジルエステル

TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル:ヘキサン = 3 : 7) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 8.43 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.50-7.20 (m, 5H), 7.14-6.92 (m, 4H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.76-6.64 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

15

実施例9 (2) : 5-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-メチルフェニル酢酸ベンジルエステル

TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル:ヘキサン = 1 : 1) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 7.50-7.24 (m, 9H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.76 (m, 4H), 6.75-6.66 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

25 実施例9 (3) : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾ

イルアミノ) - 4-フルオロフェニル酢酸ベンジルエステル

TLC : Rf 0.66 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.68-7.60 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 6H), 7.10-6.76 (m, 6H), 6.76-6.64 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

実施例 9 (4) : 3-(2-クロロ-4-(2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾ

10 イルアミノ) - 4-フルオロフェニル酢酸ベンジルエステル

TLC : Rf 0.61 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.50-8.40 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44-7.24 (m, 6H), 7.13-6.80 (m, 6H), 6.76-6.66 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

実施例 9 (5) : 5-(2-クロロ-4-(2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾ
イルアミノ) - 2-メチルフェニル酢酸ベンジルエステル

20 TLC : Rf 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 5H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.98-6.80 (m, 3H), 6.75-6.67 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

実施例 10 : 5-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-メチルフェニル酢酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 9 で製造した化合物を用いて、
 5 実施例 2 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.75-6.66 (m, 2H),
 10 4.70-4.60 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H),
 3.65 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

実施例 10 (1) ~ 10 (5)

実施例 9 (1) ~ 9 (5) で製造した化合物を用いて、実施例 10 と同様
 15 の操作をして、以下の化合物を得た。

実施例 10 (1) : 3-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-4-フルオロフェニル酢酸

20 TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.45 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.16-6.93 (m, 4H), 6.93-6.80 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H),
 3.40 (dd, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

25

実施例 10 (2) : 5-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3,

4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイルアミノ) -2-メチルフェニル酢酸

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.56-7.34 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.76 (m, 4H),

5 6.75-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

実施例 10 (3) : 3-(2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3,

10 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) ベンゾイルアミノ) -4-フルオロフェニル酢酸

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.67 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37

(s, 1H), 7.14-6.76 (m, 6H), 6.76-6.68 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

実施例 10 (4) : 3-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,

4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) ベン

20 ゾイルアミノ) -4-フルオロフェニル酢酸

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.51-8.42 (m, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.15-6.80

(m, 7H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.40 (dd, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.25 (dd, J =

25 12.0, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H)。

実施例 10 (5) : 5-(2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)-2-メチルフェニル酢酸

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98-6.81 (m, 3H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

10

参考例 18 : 4-(アセチルオキシ)ベンゼンスルホン酸 ピリジン塩

4-(ヒドロキシ)ベンゼンスルホン酸 (3 g) のピリジン (10 mL)

および無水酢酸 (10 mL) 溶液を、室温で 3 時間攪拌した。得られた結晶をろ過し、ヘキサンで洗浄して以下の物性値を有する標題化合物 (4 g) を得た。

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.95 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.42 (t J = 7.5 Hz, 1H), 8.02-7.89 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

参考例 19 : 4-(クロロスルホニル)フェニル アセテート

20 参考例 18 で製造した化合物 (4 g) のジメトキシエタン (20 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0°C でチオニルクロリド (2.5 mL) を加え、0°C で 1 時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.76 g) を得た。

TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3)。

参考例20：3-(((4-アセチルオキシ)フェニル)スルホニル)アミノ)フェニル酢酸メチルエステル

参考例9で製造した化合物(300mg)および参考例19で製造した化合物(426mg)を用いて実施例1と同様の操作を行うことによって、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.11 (ヘキサン:酢酸エチル=7:3)。

参考例21：3-(((4-ヒドロキシ)フェニル)スルホニル)アミノ)

フェニル酢酸メチルエステル

参考例20で製造した化合物のメタノール(10mL)およびジメトキシエタン(5mL)溶液に、室温で炭酸カリウム(354mg)を加え、30分間攪拌した。反応溶液をセライト(商品名)ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、以下の物性値を有する標題化合物(370mg)を得た。

TLC: Rf 0.22 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

実施例11：3-(((4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)フェニル)スルホニル)アミノ)フェニル酢酸メチルエステル

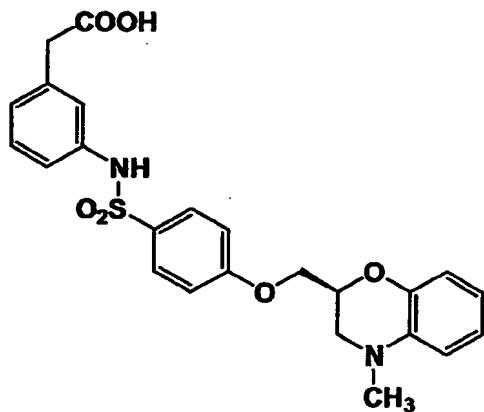
参考例21で製造した化合物(370mg)のDMF(15mL)に、室温で炭酸セシウム(750mg)存在下、相当する化合物を用いて参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例5と同様の操作を行うことによって製造した(2S)-2-トシリオキシメチル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン(384mg)を加えた。混合物を60℃で2時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有

機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、以下の物性値を有する標題化合物（282mg）を得た。

TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.74-7.66 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06-6.78 (m, 7H), 6.75-6.65 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.36 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H).

10 実施例 1 2 : 3 - ((4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イルメトキシ) フェニル) スルホニル) アミノ) フェニル酢酸



15 実施例 1 1 で製造した化合物（111mg）を用いて実施例 2 と同様の操作を行うことによって以下の物性値を有する標題化合物（90mg）を得た。

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.63 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.94-6.70 (m, 8H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.2, 5.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.37 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz,

1H), 3.17 (dd, $J = 11.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.88 (s, 3H)。

実施例 12 (1) ~ 12 (6)

相当する化合物を用いて参考例 18 → 参考例 19 → 参考例 20 → 参考例 2

5 1 → 実施例 11 → 実施例 12 と同様の操作をして、以下の化合物を得た。

実施例 12 (1) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)フェニル)スルホニル) -N-メチルアミノ)フェニル酢酸

10 TLC : R_f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.46-7.39 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 6.96-6.72 (m, 7H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.31 (dd, $J = 10.5, 5.4$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 10.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.41 (dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 11.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)。

15

実施例 12 (2) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)フェニル)スルホニル) -N-エチルアミノ)フェニル酢酸

TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

20 NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.52-7.44 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 6.96-6.80 (m, 4H), 6.80-6.71 (m, 3H), 4.74-4.64 (m, 1H), 4.32 (dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.41 (dd, $J = 11.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 11.7, 7.2$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

25 実施例 12 (3) : 3-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)フェニル)

スルホニル) -N-プロピルアミノ) フェニル酢酸

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 6.97-6.71 (m, 7H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 4.20

5 (dd, J = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.50-1.36 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 12 (4) : 3-(N-(4-((2S)-4-メチル-3,

10 ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) フェニル)スルホニル) -N-ブチルアミノ) フェニル酢酸

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 7.00-6.70 (m, 7H), 4.73-4.60 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 4.20

15 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.42 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 11.4, 7.5 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.45-1.20 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 12 (5) : 3-(N-(4-((2S)-4-メチル-3,

ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ) フェニル)

20 スルホニル) -N-イソプロピルアミノ) フェニル酢酸

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.11-7.05

(m, 1H), 7.00-6.81 (m, 5H), 6.79-6.69 (m, 2H), 4.72-4.52 (m, 2H), 4.31 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.41 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz,

25 1H), 3.23 (dd, J = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

実施例 12 (6) : 3-((4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)フェニル)スルホニル)-N-イソブチルアミノ)フェニル酢酸

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.96-6.80 (m, 4H), 6.80-6.71 (m, 3H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.38-3.24 (m, 2H), 3.19 (dd, J = 12.0, 7.5 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.63-1.50 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

10

参考例 22 : 4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンズアルデヒド

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (150 mg) を用いて実施例 11 と同様の作用を行うことによって、以下の物性値を有する標題化合物 (270 mg) を得た。

TLC : Rf 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3)。

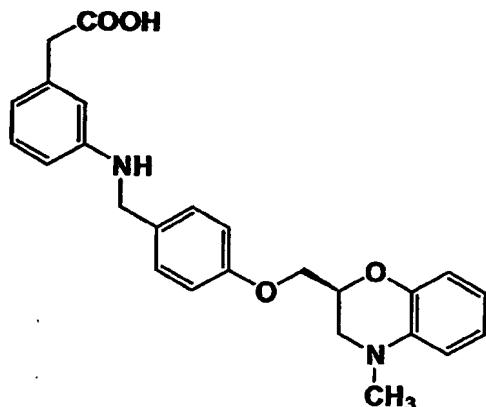
実施例 13 : 3-((4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンジル)アミノ)フェニル酢酸メチルエステル

参考例 22 で製造した化合物 (270 mg) および参考例 9 で製造した化合物 (180 mg) のジクロロエタン (5 mL) 溶液に、室温で酢酸 (0.097 mL) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (462 mg) を加え、1時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (330 mg) を得た。

TLC : Rf 0.46 (トルエン : 酢酸エチル = 1 : 9) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.32-7.24 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88-6.80 (m, 2H), 6.72-6.60 (m, 3H), 6.58-6.50 (m, 2H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.67 (s, 5 3H), 3.53 (s, 2H), 3.39 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H).

実施例 14 : 3 - ((4 - ((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イルメトキシ) ベンジル) アミノ) ブ
10 エニル酢酸



実施例 13 で製造した化合物 (110 mg) を用いて実施例 2 と同様の操作を行うことによって、以下の物性値を有する標題化合物 (48 mg) を得た。

15 TLC : Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.32-7.24 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94-6.80 (m, 4H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 3H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H).

実施例 14 (1) ~ 14 (2)

相当する化合物を用いて参考例 2 2 → 実施例 1 3 → 実施例 1 4 と同様の操作をして、以下の化合物を得た。

5

実施例 14 (1) : 3-(N-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル酢酸

TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.22-7.10 (m, 3H), 6.94-6.79 (m, 4H), 6.75-6.60 (m, 5H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.22 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.38 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.89 (s, 3H)。

15 実施例 14 (2) : 3-(N-(4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンジル)-N-エチルアミノ)フェニル酢酸

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.19-7.09 (m, 3H), 6.92-6.79 (m, 4H), 6.74-6.64 (m,

20 2H), 6.64-6.55 (m, 3H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.22 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.38 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

25 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性

成分を含有する錠剤 100錠を得た。

| | |
|---|------------|
| ・ 3-(4-(2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸 |5.0 g |
| 5 ・カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤) |0.2 g |
| ・ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤) |0.1 g |
| ・微結晶セルロース |4.7 g |

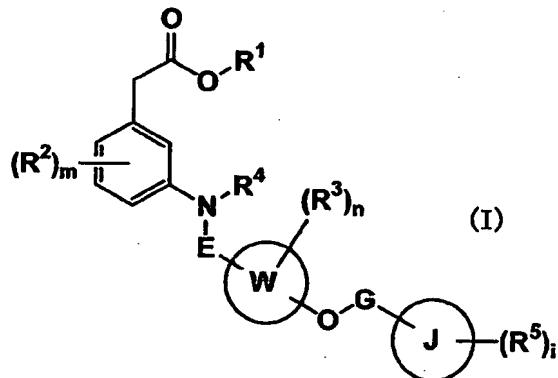
製剤例 2

10 以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 mL ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

| | |
|---|--------------|
| ・ 3-(4-(2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イルメトキシ)ベンゾイルアミノ)フェニル酢酸 |2.0 g |
| 15 ・マンニトール |20 g |
| ・蒸留水 |1000 mL |

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5 (式中、 R^1 は、(1)水素原子、(2)C 1～4 アルキル基、(3)C 2～4 アルケニル、または(4)ベンジル基を表わし、
 E は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、または $-\text{CH}_2-$ を表わし、
 R^2 は、(1)ハロゲン原子、(2)C 1～6 アルキル基、(3)C 1～6 アルコキシ基、
(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル
10 基、(9)ニトロ基、(10) $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 基、または(11) $-\text{OR}^8$ で置換されたC 1～
4 アルキル基を表わし、
 R^3 は、(1)ハロゲン原子、(2)C 1～6 アルキル基、(3)C 1～6 アルコキシ基、
(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル
基、(9)ニトロ基、(10) $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 基、または(11) $-\text{OR}^8$ で置換されたC 1～
15 4 アルキル基を表わし、
 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を
表わし、
 R^8 は、C 1～4 アルキル基、フェニル基、またはピリジル基を表わし、
 R^4 は、(1)水素原子、(2)C 1～6 アルキル基、または(3)ベンジル基を表わし、
20 R^5 は、(1)C 1～6 アルキル基、(2)C 1～10 アルコキシ基、(3)C 1～6 ア

ルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(4)ハロゲン原子、(5)水酸基、(6)トリハロメチル基、(7)ニトロ基、(8)−NR⁹R¹⁰基、(9)フェニル基、(10)フェノキシ基、(11)オキソ基、(12)C 2～6アシル基、(13)シアノ基、または(14)−SO₂R¹¹基を表わし、

5 R⁹およびR¹⁰は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

R¹¹は、C 1～6アルキル基を表わし、

(W) は、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環、または5～12員の単環もしくは二環の複素環を表わし、

10 Gは、(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 1～6アルキレン基、(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 2～6アルケニレン基、または(3)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 2～6アルキニレン基を表わし、

15 (J) は、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環、または5～12員の単環もしくは二環の複素環を表わし、

mは、0または1～4の整数を表わし、

nは、0または1～4の整数を表わし、

iは、0または1～11の整数を表わす。

20 ただし、mが2以上を表わすとき、R²は同じでも異なってもよく、nが2以上を表わすとき、R³は同じでも異なってもよく、iが2以上を表わすとき、R⁵は同じでも異なってもよい。)で示されるカルボン酸化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

25 2. (W) がC 5～6の単環炭素環である請求の範囲1記載の化合物。

3. C 5～6 の単環炭素環がベンゼン環である請求の範囲 2 記載の化合物。

4. J が $-A\begin{smallmatrix} C \\ | \\ C \end{smallmatrix} B$ であり、

5 $\begin{smallmatrix} C \\ | \\ A \\ | \\ C \end{smallmatrix}$ が C 5～6 の飽和炭素環、または 1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む 5～6 頁の飽和複素環であり、
 $\begin{smallmatrix} C \\ | \\ C \\ | \\ B \end{smallmatrix}$ が C 5～6 の炭素環、または 1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む 5～6 頁の複素環である請求の範囲 1 記載の化合物。

10

5. 請求の範囲 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

15 6. 請求の範囲 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含有する D P 受容体活性化による疾患の予防および／または治療剤。

7. 請求の範囲 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を含有するアレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、
 アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝傷害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、
 変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、睡眠障害、また 25 たは血小板凝集に関する疾患の予防および／または治療剤。

8. アレルギー性疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、または食物アレルギーである請求の範囲 7 記載の予防および／または治療剤。

5

9. 医薬品の製造における請求の範囲 1 記載の化合物の使用。

10. DP受容体活性化による疾患の予防および／または治療のための医薬の製造における請求の範囲 9 記載の使用。

10

11. アレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気管収縮、荨麻疹、湿疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチに合併した胸膜炎、潰瘍性大腸炎、睡眠障害、または血小板凝集に関する疾患の予防および／または治療のための医薬の製造における請求の範囲 9 記載の使用。

20 12. アレルギー性疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、または食物アレルギーである請求の範囲 11 の使用。

13. 請求の範囲 1 に記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特
25 徴とするDP受容体活性化による疾患予防および／または治療方法。

14. 請求の範囲 1 に記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするアレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気管収縮、荨麻疹、湿疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、偏頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチに合併した胸膜炎、潰瘍性大腸炎、睡眠障害、または血小板凝集に関する疾患の予防および／または治療方法。

10. 15. アレルギー性疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、または食物アレルギーである請求の範囲 1 4 記載の予防および／または治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02635

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D265/36, A61K31/538, A61P1/04, 7/00, 9/10, 11/00,
11/02, 17/00, 25/06, 25/20, 29/00, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D265/36, A61K31/538, A61P1/04, 7/00, 9/10, 11/00,
11/02, 17/00, 25/06, 25/20, 29/00, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2002 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2002 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2002 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | WO 86/05779 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 October, 1986 (09.10.86), Claims; reference example 33; example 60 & EP 218728 A1 & JP 63-159342 A & US 5116853 A | 1-12 |
| A | WO 01/66520 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 September, 2001 (13.09.01), & EP 1262475 A1 | 6 |
| A | WO 98/25919 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 18 June, 1998 (18.06.98), & EP 944614 A1 & JP 2000-514824 A & US 6083974 A | 6 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

| | |
|--|---|
| Date of the actual completion of the international search 11 April, 2003 (11.04.03) | Date of mailing of the international search report 30 April, 2003 (30.04.03) |
|--|---|

| | |
|--|--------------------|
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | Authorized officer |
|--|--------------------|

| | |
|---------------|---------------|
| Facsimile No. | Telephone No. |
|---------------|---------------|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02635

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 13-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 13 to 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
(Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations)
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D 265/36, A61K 31/538, A61P 1/04, 7/00, 9/10, 11/00, 11/02, 17/00, 25/06, 25/20, 29/00, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D 265/36, A61K 31/538, A61P 1/04, 7/00, 9/10, 11/00, 11/02, 17/00, 25/06, 25/20, 29/00, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1992-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2002年
日本国実用新案登録公報 1996-2002年
日本国登録実用新案公報 1994-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | WO 86/05779 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1986.10.09, CLAIMS, Reference Example 33, Example 60, & EP 218728 A1 & JP 63-159342 A & US 5116853 A | 1-12 |
| A | WO 01/66520 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2001.09.13 & EP 1262475 A1 | 6 |
| A | WO 98/25919 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 1998.06.18 & EP 944614 A1 & JP 2000-514824 A & US 6083974 A | 6 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 04. 03

国際調査報告の発送日

30.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C 3127



電話番号 03-3581-1101 内線 3451

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 13-15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 13-15 に係る発明は治療による人体の処置方法に関するものである。
(PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv))

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。